

СВОДНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
о предложениях, поступивших в ходе проведения публичного обсуждения проекта решения
Евразийской экономической комиссии в рамках оценки регулирующего воздействия

Наименование проекта решения:

Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций

Номер и его формулировка согласно опросному листу	Содержание ответа	Информация о лице, заполнившем опросный лист, а также способе направления заполненного опросного листа	Комментарий департамента, ответственного за разработку проекта решения ЕЭК
1	2	3	4
1. Наличие какой проблемы обусловило принятие проекта решения ЕЭК? Насколько точно определена проблема, для решения которой необходимо введение регулирования на уровне Евразийского экономического союза?	Проект решения направлен на решение проблемы гармонизации требований к изучению стабильности лекарственных средств в ЕЭК. В информационно-аналитической справке и тексте решения проблема определена достаточно точно, это обеспечение единства и преемственности процессов фармацевтической разработки и обеспечения качества лекарственных препаратов, путем гармонизации требований к планированию и проведению исследований стабильности.	ООО «Новартис Нева» Сорокин Владимир Игоревич Тел. +7 812 336 98 91 доб. 8623 e-mail: vladimir.sorokin@novartis.com Поступила по электронной почте	Не требует ответа.
2. Насколько цель разработки проекта решения ЕЭК (цель регулирования) соответствует сложившейся проблемной ситуации? Обоснуйте свою позицию.	В настоящее время в ЕЭК отсутствуют общие правила изучения стабильности лекарственных средств, в ряде членов ЕЭК, например, РФ эти требования отличаются от сложившейся международной практики, что делает невозможным взаимное признание		Не требует ответа.

	результатов исследования стабильности или полноценное использование сложившихся практик, например, требований ИСН. Кроме того, имеющиеся национальные руководства зачастую не содержат достаточно детального описания требований к оценке результатов, возможностей брекетинга и использования матричного подхода, критериев для исследования стабильности при внесении изменений. В этой связи цель разработки проекта решения является актуальной и соответствует сложившейся проблемной ситуации.		
3. Насколько точно департаментом-разработчиком определена группа лиц, на защиту интересов которых направлен проект решения ЕЭК, а также адресаты регулирования, интересы которых будут затронуты предлагаемым регулированием, в том числе субъекты предпринимательской деятельности? При необходимости укажите недостающих лиц, на защиту интересов которых направлен проект решения, и адресатов регулирования.	Группа лиц на защиту интересов которых направлен проект решения ЕЭК и адресаты регулирования определены достаточно точно. А качестве недостающих адресатов регулирования стоит отметить также разработчиков лекарственных средств, так как они не всегда являются производителями лекарственных средств. Также термин производитель лекарственных препаратов лучше заменить на производитель лекарственных средств, так как в таком варианте покрывает производителей фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.		Не требует ответа.
4. Укажите содержание устанавливаемых ограничений (обязательных правил поведения) для адресатов регулирования так, как Вы его понимаете. Какие будут последствия от введения предлагаемого регулирования на уровне	Содержание устанавливаемых ограничений заключается в установлении четких требований к программе изучения стабильности лекарственных средств.		Не требует ответа.

Евразийского экономического союза (в том числе по сравнению с регулированием, действующим в государстве – члене Евразийского экономического союза)? По возможности приведите примеры таких последствий.	Последствиями введения предлагаемого регулирования станет гармонизация подходов в странах ЕЭС, а также с другими странами, а также взаимное признание результатов исследований стабильности. В качестве примеров последствий можно привести возможность подачи результатов исследования стабильности, сделанные в одном государстве члене на регистрацию в другом, также это решение также будет способствовать постепенному признанию результатов исследования стабильности за пределами ЕЭК, поскольку основывается на международной практике и генерируемые документы будут содержать все требуемые в рамках ICH, руководств АТЕС и т.п. данные.		
5. Является ли предусмотренный проектом решения ЕЭК вариант решения проблемы наиболее оптимальным из числа рассмотренных департаментом-разработчиком вариантов с точки зрения его влияния на условия ведения предпринимательской деятельности (в том числе выгод и издержек субъектов предпринимательской деятельности)? Оцените, существуют ли иные варианты достижения целей регулирования. Если такие имеются, то приведите тот из них, который был бы наиболее оптимальным с точки зрения влияния на условия ведения предпринимательской деятельности.	Предложенный проектом вариант решения проблемы является наиболее оптимальным с точки зрения соответствия мировым тенденциям и требованиям, поскольку согласуется с требованиями ICH, европейскими требованиями, проектом требований АТЕС, это позволит минимизировать препятствия компаний ЕЭК при выходе на внешние рынки и облегчит компаниям не из стран членов ЕЭК регистрировать результаты в ЕЭК.		Не требует ответа.
6. Какие положения проекта решения ЕЭК оказывают или могут оказать негативное влияние	В целом проект направлен на облегчение движения лекарственных		Не требует ответа.

на условия ведения предпринимательской деятельности, в том числе необоснованно затруднить ведение предпринимательской деятельности, а также создать барьеры для свободного движения товаров, услуг, капитала и рабочей силы на территории Евразийского экономического союза?	средств и снижение барьеров, однако он вводит требования, которые не используются в некоторых странах членах ЕЭК, например РФ, в частности в РФ в настоящее время нет широкой практики хранения проб в камерах стабильности поддерживающих условия хранения с узкими колебаниями, нет практики подачи с заявлением на регистрацию данных ускоренной стабильности, которые в данном проекте решения являются обязательными при отсутствии достаточного количества данных долгосрочных испытаний. Внедрение таких требований на начальном этапе потребует инвестиций от локальных компаний производителей, как минимум приобретение камер стабильности для разных климатических зон и/или ускоренного/промежуточного хранения, однако многие локальные производители уже имеют такое оборудование, с другой стороны данные инвестиции будут способствовать увеличению безопасности пациентов, за счет более правильного подхода к исследованию стабильности.		
7. Обеспечивает ли механизм решения проблемы, предложенный в проекте решения ЕЭК, достижение цели регулирования?	Предложенный механизм решения проблемы обеспечивает достижение цели регулирования, а именно защиты пациентов и регулирования деятельности субъектом разработки и производства лекарственных средств.		Не требует ответа.
8. Необходим ли переходный период для	Требуется переходный период не менее		Не требует ответа.

вступления в силу проекта решения ЕЭК или его отдельных положений для адаптации субъектов предпринимательской деятельности к его (их) введению в действие? Если да, то какой переходный период необходим и почему?	6 месяцев, для организации закупки и запуска камер стабильности для всех участников рынка не имеющих соответствующего оборудования, поскольку он складывается из 3 месяцев поставка оборудования, включая 3 месяца на поиск финансирования и оформление формальностей, связанных с приобретением оборудования.		
9. Имеются ли у Вас иные предложения (замечания) к проекту решения ЕЭК? Если имеются, изложите их, пожалуйста, с соответствующим обоснованием.	Хотелось бы отметить следующие предложения и замечания к проекту решение: Стр. 7 «период до проведения повторных испытаний (re-test period)» в определении приведена фраза «По истечении этого периода серия стабильной активной фармацевтической субстанции, предназначенная для использования в производстве лекарственного препарата, должна быть повторно испытана на соответствие спецификации и затем незамедлительно использована.» при этом нет расшифровки понятия немедленно использована, что может широко трактоваться и быть основанием для предъявления необоснованных претензий негативно влияющих на условия ведения предпринимательской деятельности. Предлагаем четко указать временной интервал для данного понятия для исключения двусмысленных толкований или дать алгоритм оценки такого срока. Стр. 24 «3.5. Испытания на		Отклонено. Поскольку для разных АФС продолжительность незамедлительного использования различна. Учтено.

	стабильность должны проводиться с использованием лекарственной формы, упакованной с использованием тех же систем упаковки (укупорки), которые будут использованы в сериях, предназначенных для реализации.» - не понятно должны ли участвовать в испытаниях стабильности формы упакованные во вторичную упаковку или речь идет только о первичной, которая в большинстве случаев играет барьерные/защитные свойства. Предлагаем изложить в редакции «3.5. Испытания на стабильность должны проводиться с использованием лекарственных средств, упакованных с использованием той же первичной упаковки (систем упаковки (укупорки)), которая будет использована в сериях, предназначенных для реализации. При выполнении вторичной упаковкой защитных функций предотвращающих лекарственное средство от изучаемого воздействия, испытание должно проводиться с использованием лекарственного средства, упакованного в потребительскую упаковку» Стр. 30 таблица 3.2. строка ускоренные содержит опечатку «(40 ± 2) °C и не <u>боле</u> 25 %» должно быть «(40 ± 2) °C и не <u>более</u> 25 %». Стр. 43 «3.52. Если нерасфасованный лекарственный препарат долго хранится перед упаковкой и (или) перед		Учтено. Отклонено. Поскольку для
--	--	--	--

	доставкой от места производства до места упаковки, необходимо изучить влияние этого фактора на стабильность упакованного лекарственного препарата. Если не предусматривается необходимость таких исследований, то единичного исследования при продолжении испытаний стабильности может быть достаточно. Такие же исследования проводятся и для полупродуктов, которые хранятся и используются на протяжении длительного периода.» при этом нет расшифровки понятия «долго хранится», что может широко трактоваться и быть основанием для предъявления необоснованных претензий негативно влияющих на условия ведения предпринимательской деятельности. Предлагаем четко указать временной интервал для данного понятия для исключения двусмысленных толкований или дать алгоритм оценки такого срока. Также не понятна фраза «Если не предусматривается необходимость таких исследований, то единичного исследования при продолжении испытаний стабильности может быть достаточно.» в каких случаях исследование может быть не предусмотрено, какого рода единичное исследование может быть достаточным, какой срок такого исследования и периодичность испытаний, должно ли исследование включать готовую		разных ЛП продолжительность его различна.
--	---	--	--

	продукцию, произведенную из нерасфасованной продукции имеющей разные сроки хранения, и с какой частотой выбирается интервалы хранения нерасфасованной продукции в этом случае. Или под исследованием подразумевается хранение нерасфасованной продукции в аналогичных готовой условиях, используя применяемую на производстве систему упаковки, и подтверждение, что нерасфасованная продукция в такой упаковке будет соответствовать требованиям к готовой продукции в течение срока хранения нерасфасованной продукции. Стр. 44. Пункт 3.53. Просим привести примеры оформления протоколов и отчетов стабильности, для исключения свободного трактования, которое может быть основанием для предъявления необоснованных претензий негативно влияющих на условия ведения предпринимательской деятельности. Стр. 141. Приложение 3. «6. Таблетки Необходимо провести испытание на растворение (или распадаемость, если необходимо), содержание воды и прочность на истирание » пункт предписывает проведение испытания на прочность на истирание, которое согласно фармакопейным требованиям является характеристикой только		Отклонено. Формы протоколов будут в отдельных методических рекомендациях. Учтено. Редакция дополнена (для таблеток без оболочки).
--	---	--	---

	таблеток без оболочки. В разделе 9 приводятся типы изменений и необходимые для их регистрации объемы исследований стабильности, при это типа изменений не соотносятся с классификацией II, IA, IB, что затрудняет будущее соотнесение изменения по аналогии. Также не указан ряд изменений, например, изменение типа первичного упаковочного материала для упаковки таблеток/капсул.		Учтено. Внесены коореспондирующие ссылки на Правила регистрации.
10. Иные вопросы, включенные в опросный лист департаментом-разработчиком.	Отсутствуют		Не требует ответа.
11. Считаете ли Вы нормы проекта решения ЕЭК ясными и однозначными для толкования и применения? (Если нет, то укажите конкретные положения проекта решения ЕЭК, являющиеся неопределенными, а также объясните, в чем состоит их неопределенность).			Не требует ответа.
12. Назовите область экономической деятельности, на которую распространяется проект решения ЕЭК, и ее основных участников (круг лиц, интересы которых затрагивает), а также по возможности приведите их количественную оценку.			Не требует ответа.
13. Предоставьте, пожалуйста, предложения по каждому положению проекта решения ЕЭК, отнесенному Вами к негативно влияющим на условия ведения предпринимательской деятельности. Приведите обоснование по каждому такому положению, по возможности оценив его влияние количественно (в денежных средствах или трудозатратах (человеко-часах), которые будут необходимы для выполнения требований, и т.п.).			Не требует ответа.

Оцените по возможности, какие издержки понесут субъекты предпринимательской деятельности в связи с принятием проекта решения ЕЭК (укрупненно, в денежном эквиваленте – виды издержек и количество таких операций в год). Какие из указанных издержек Вы считаете необоснованными (в том числе избыточными или дублирующими)?			
14. В отношении положений, указанных Вами в пункте 13 опросного листа, пожалуйста, выберите один из предложенных вариантов ответа			Не требует ответа.

Иные предложения к проекту решения ЕЭК и (или) информационно-аналитической справке (указывается структурный элемент – раздел, пункт, подпункт, абзац и др.).	Содержание ответа	Информация о лице, направившем предложение, а также способе направления предложения	Информация департамента, ответственного за подготовку проекта решения ЕЭК, об учете (частичном учете) представленного предложения либо об отклонении (с обоснованием частичного учета или отклонения)
5	6	7	8
Ко всему тексту	ЕЭК полномочиями на разработку и утверждение неограниченного количества проектов решений в сфере обращения лекарственных средств не наделена. Предлагается рассмотреть вопрос о его одобрении в форме рекомендации Коллегии ЕЭК.	Департамент развития предпринимательской деятельности ЕЭК Поступила по почте.	Отклонено. Документ внесен в план разработки утвержденный Министром по техническому регулированию ЕЭК. Будет рассмотрен на Совете ЕЭК в части поручения по разработке.
П. 2.16.	В условиях 6-месячного ускоренного хранения рекомендуется <u>следует</u> использовать не менее трех временных точек, включая начальную и конечную (например, 0, 3 и 6 месяцы). Если, исходя из опыта разработки, ожидается, что результаты ускоренных исследований, по всей вероятности, будут граничить с критериями значимых изменений, то путем добавления проб в конечной временной точке либо путем включения четвертой временной точки в протокол исследования необходимо провести более усиленные испытания.		Учтено.
П. 7.1.	В настоящем разделе содержатся рекомендации <u>указания</u> по применению выбора крайних значений и матричного планирования для исследований стабильности, проводимых в соответствии с принципами, изложенными в разделах 2 и 3.		Учтено.
П. 8.1.	В настоящем разделе даются рекомендации <u>указания</u> по использованию данных о стабильности, полученных в		Учтено.

	соответствии с принципами, изложенными в разделах 2–7, для установления периода повторных испытаний стабильной АФС или срока годности (срока хранения) малоустойчивой АФС или лекарственного препарата, представляемых в регистрационном досье.		
П. 2.40.	Указан номер Решения Коллегии ЕЭК.		Учтено.
П. 9.10.	(Б.І.а.1.б) Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции или изменение производителя активной фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества) активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее, <u>сертификат соответствия Фармакопее Союза или фармакопеям государств-членов Союза</u> : внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, обоснованной МФАФС.		Учтено.
П. 9.11.	(Б.І.а.1.в) Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции или изменение производителя активной фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества) активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее, <u>сертификат соответствия Фармакопее Союза или фармакопеям государств-членов Союза</u> : предлагаемый производитель использует резко отличающийся способ синтеза или условия производства, которые могут изменить важные показатели качества активной фармацевтической субстанции, такие как качественный и (или) количественный профиль примесей, требующий квалификации, или физико-химические свойства,		Учтено.

	влияющие на биодоступность.		
П. 9.12	(Б.I.a.1.ж) Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции или изменение производителя активной фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества) активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее, <u>сертификат соответствия Фармакопее Союза или фармакопеям государств-членов Союза</u> : внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, не имеющей МФАФС и требующей существенного обновления соответствующего раздела досье по активной фармацевтической субстанции.		Учтено.
Заголовок	Поменять местами слова «лекарственных препаратов» и «фармацевтических субстанций»	Ниязов Р.Р.	Учтено.
Ко всему тексту	Все исправления внесены с целью максимального приближения к оригинальным документам, а также с целью коррекции ошибок перевода и устранения двусмысленности. Используемая терминология в исходном документе не согласуется между разделами, а также с утвержденными документами Союза. Это обстоятельство может оказать сильное препятствие для понимания документа, тогда как стабильность критически важна для качества лекарственных средств	e-mail pippin.2k@gmail.com Поступила по электронной почте.	Учтено частично. Проведена сверка терминов с учетом терминологии используемой в уже принятых Решениях Комиссии.
	Целесообразно исключить данные о климатических зонах III/IV, поскольку согласно Руководству ВОЗ по стабильности для этих зон, все государства-члены ЕАЭС принадлежат к климатическим зонам I/II, для которых составлено руководство ICH Q1A. Приложение 1 к документу: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1F/Stability_Guideline_WHO.pdf . Таким образом, требовать от производителей, которые будут продавать в свои		Отклонено. В случаях экспорта из ЕАЭС активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов в государства, находящиеся в климатических зонах III-V, их испытания на

	лекарственные препараты в странах с более теплым климатом (например, Армения, Кыргызстан или Казахстан; климат в Краснодарском крае РФ мягче испанского, итальянского и балканского, а также, например, южных штатов США, однако эти страны относятся к I и II климатическим зонам), проводить исследования в более агрессивных условиях будет являться необоснованным предъявлением требований, которые идут вразрез с официальными данными Всемирной организации здравоохранения относительно климатических зон в государствах-членах ЕАЭС. Прежде чем предъявлять такие требования, сначала необходимо определить, какие страны принадлежат к III/IV климатическим зонам, чтобы именно для них проводились усложненные исследования стабильности. Однако государства-члены ЕАЭС такими странами не являются. Требования ненаучны и избыточны.		стабильность должны проводиться при температурных условиях и относительной влажности территорий в этих зонах, т.е. при климатических условиях, в которых они будут храниться и применяться. Для этих целей в текст введены слова «при необходимости» Это установлено в WHO Technical Report Series, No. 953? 2009 «Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products» (например, см. п.2.1.7 и 2.2.6 и соответствующие таблицы).
Введение Абзац 1	Дополнить словами «Положениям правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза и другим применимым положениям». Так или иначе, вопросы стабильности могут быть затронуты и другими документами права Союза.		Учтено.
Абзац 2	Вместо слов «субстанция для фармацевтического применения» предлагается использовать более понятные формулировки: «вещество фармацевтического назначения», которое включает действующее вещество и вспомогательное вещество.		Отклонено. Термин «субстанция для фармацевтического применения» используется в уже утвержденных документах ЕЭК.
Абзац 3	Предлагается удалить слово «химических» из описания фармсубстанций. В соответствии с Правилами исследования биологических ЛС основным для изучения стабильности		Учтено. Внесено уточнение положений о применимости Требований только в непротиворечащей части

	являются данные требования, тогда как Глава 8 Правил только уточняет и дополняет настоящие требования.		Правилам исследований биологических средств.
Абзац 4 и далее	Редакционная правка. Испытание + объектА + НА предмет: испытание действующЕГО вещества НА примеси, испытание лекарственнОГО препаратА НА стабильность, поэтому правильное «испытание на стабильность», поскольку испытывается не сама стабильность, а вещество.		Отклонено. В названии документа оставлена фраза «исследование стабильности». Далее по тексту документа используются обороты «сведения о стабильности», «оценка стабильности», которые не предполагают конструкции с предлогом «на».
Абзац 4	Периода до проведения повторных испытаний заменить на «период повторного испытания»/«период повторных испытаний» — именно в такой формулировке используется этот термин в Правилах регистрации		Учтено.
Абзац 5	Требования применимы к радиофармацевтическим, биологическим и растительным АФС, они требуют конкретизации в специфичных документах, например, посвященных биопрепаратам, растительным и т.п. Т.е. специфичные требования составлены на основе требований ИСН.		Учтено. Сделана ссылка на требования к испытаниям на стабильность для этих групп АФС в отдельном нормативном акте. Текст согласован сторонами рабочей группы ЕЭК.
1. Термины и определения	Редакционная правка по тексту.		Учтено.
Выбор крайних вариантов	Размер упаковки заменить на «вместимость» упаковки. Понятие «размер упаковки» предполагает ее внешние размер, тогда как понятие «вместимость» четко отражает суть термина «package size». Благодаря замене на вместимость упаковки становится ненужным использовать не совсем понятный термин «наполнение». «... , что и при проведении полных исследований » – данная добавка не совсем понятна.		Учтено. Отклонено. Добавление носит уточняющий характер.
По всему тексту	Заменить слова «испытаний» на слова «исследования» (в соответствии с названием документа).		Учтено.

По всему тексту	Заменить слова «образцы» на слова «пробы».		Отклонено. Термин образцы был согласован на при подготовке документа Рабочей группой и является более понятным для производителя.
По всему тексту	Заменить слова «официальных исследований» на «формализованных исследований». Термин «официальный» предполагает участие какого-то официального (государственного) органа. Здесь (и далее везде в аналогичных случаях) речь идет о формализации исследований.		Учтено.
По всему тексту	Заменить «период до проведения повторных исследований» на «период повторных исследований»		Отклонено. Удаление слов «до проведения» приводит к ошибке восприятия в виде указания, что это срок в течение которого проводятся исследования. Тогда как речь идет о сроке после которого проводятся исследования.
Данные дополнительно обосновывающие стабильность	Редакционная правка		Учтено.
Дата истечения срока годности, дата производства серии	Редакционная правка		Учтено.
Долгосрочные испытания	Заменить «предлагаемых в маркировке» на «предлагаемых в информации о препарате». Информация о препарате помимо маркировки, включает листок-вкладыш и ОХЛП		Учтено.
Допустимые отклонения в условиях хранения	Предлагается ввести указание: «Оборудование должно обладать способностью удерживать условия хранения в диапазоне, описанном в настоящем руководстве. При хранении в целях изучения стабильности необходимо наблюдать за фактической температурой и влажностью		Учтено.

	(если осуществляется их контроль). Кратковременные выбеги вследствие открывания дверей складского помещения считаются неизбежными. Необходимо рассмотреть последствия поломки оборудования и сообщить о них, если они влияют на результаты изучения стабильности. В отчете об исследовании необходимо описать выходящие за пределы отклонения, длившиеся более 24 часов, и описать их влияние на результаты.» чтобы не терять оригинальный текст, содержащий важные с регуляторной точки зрения положения, указать в виде примечания данный текст.		
Значительное изменение активной фармацевтической субстанции	Здесь и далее «значительное» заменить на «значимое»		Учтено.
Значимое изменение лекарственного препарата	Редакционная правка: i) <u>5 %-ное изменение содержания или, при использовании биологических или иммунологических методов, несоответствие критериям приемлемости по активности (potency) изменение содержания действующего вещества на 5 % и более по сравнению с содержанием в начале испытания серии;</u> ii) <u>превышение продуктом деградации своего критерия приемлемости</u> превышение содержания любого продукта деградации свыше критерия приемлемости; iii) редакционная правка, а также удаление критерия «частичная потеря адгезии для трансдермальных лекарственных препаратов»		Учтено.
По всему тексту	Вместо «разложение» ввести «деградация»		Учтено частично (введено как синоним).
Исследования при принудительном разложении	Редакционная правка термина и примечания.		Учтено в термине и частично (в отношении терминологии) в примечании.
Матричное планирование	Заменить на матричный метод.		Учтено частично. Введено

	Альтернативная редакция как более понятная: План изучения стабильности, согласно которому в определенный момент времени испытываются только подгруппа из общего числа проб всех комбинаций факторов, подлежащих изучению. В очередной момент времени испытывается другая подгруппа проб всех комбинаций факторов. Метод предполагает, что стабильность каждой подгруппы испытуемых проб отражает стабильность всех проб в данный момент времени. К различиям проб одного и того же лекарственного препарата, к примеру, относятся: охват (covering) разных серий, разных дозировок, разных вместимостей одной и той же системы контейнер/укупорка и, возможно, в ряде случаев, различных систем контейнер/укупорка.		как синоним. Отклонено. Редакция оставлена в варианте, согласованном рабочей группой.
Термины классификации изменений (IA, IB и II)	Предлагается удалить, поскольку они дублируют определения Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.		Учтено.
Новая активная фармацевтическая субстанция	«новая активная фармацевтическая субстанция (<u>новая молекулярная структура, new molecular entity</u>)» – <u>фармацевтическая субстанция, ранее не входившая в состав какого-либо лекарственного препарата, зарегистрированного уполномоченным органом</u> активная фармацевтическая субстанция, содержащая новую молекулу химического вещества, отсутствующего в составе зарегистрированного лекарственного препарата.		Отклонено. Оставлена редакция термина согласованная рабочей группой. Введен синоним термина.
Опытно-промышленная серия	Ввести синоним. Предложена альтернативная редакция.		Учтено частично. Синоним введен. Редакция отклонена как несогласованная рабочей группой.
Относительная влажность	Заменить определение на корректное с точки зрения физического смысла явления. <u>отношение парциального давления паров воды в газе (в первую очередь, в воздухе) к равновесному давлению насыщенных паров при данной температуре</u> отношение массовой доли водяного пара в воздухе к максимально		Учтено.

	возможной влажности при данной температуре, в процентах;		
Первичная серия	Заменить на «основная серия». Редакционная правка по тексту.		Отклонено. Рабочей группой согласовано название термина «первичная серия». Учтено.
Период до проведения повторных испытаний	«период до проведения повторных испытаний (re-test period)» – период времени <u>в течение которого показатели качества фармацевтической субстанции должны оставаться в пределах спецификации, вследствие чего ее допускается использовать для производства определенного лекарственного препарата при условии того, что материал хранился в надлежащих условиях</u> до проведения повторных испытаний, в течение которого стабильная активная фармацевтическая субстанция, соответствует спецификации качества и пригодна для производства лекарственного препарата, при надлежащих условиях ее хранения. Далее по тексту редакционная правка.		Отклонено. Определение согласовано на заседании рабочей группы.
Период применения лекарственного препарата	Исключить, т.к. термин не используется в документе.		Отклонено. Термин используется в разделе 3.48.
Подтверждающие исследования (confirmatory studies)	Редакционная правка по тексту.		Отклонено. Определение согласовано на заседании рабочей группы. Учтено.
Полупроницаемые упаковки	Редакционная правка. Замена «проникновение» на «перенос».		Учтено.
Предварительный срок годности	Редакционная правка.		Учтено.
Промежуточные испытания	Редакционная правка.		Учтено.
Серии, подвергаемые испытаниям стабильности	Редакционная правка.		Учтено.
Спецификация на срок годности	Альтернативное определение. <u>совокупность физических, химических, биологических и микробиологических испытаний (показателей), а также критериев приемлемости, которые определяют</u>		Отклонено. Оставлено определение, согласованное рабочей группой.

	<u>пригодность фармацевтической субстанции на протяжении периода повторного испытания, или которым должен соответствовать лекарственный препарат на протяжении срока годности</u> перечень показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, которым должны соответствовать активная фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат в течение их срока годности (срока хранения)»		
Спецификация на выпуск	Альтернативное определение. <u>совокупность физических, химических, биологических и микробиологических испытаний, а также критериев приемлемости, которые определяют пригодность ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА в момент его выпуска</u> перечень показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, с помощью которых определяют качество активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата на момент выпуска; Удалить АФС, т.к. АФС не имеют спецификаций на выпуск.		Отклонено. Оставлено определение, согласованное рабочей группой. Учтено.
Стабильная субстанция	Некорректный термин. Либо надо указывать, что стабильным признается любое вещество (не только АФС, но и вспомогательные вещества и промежуточные продукты, либо дать определение только стабильной АФС). Следует обратить внимание, что исходный документ посвящен только ФС и ЛП.		Отклонено. Оставлено определение, согласованное рабочей группой.
Существующая активная фармацевтическая субстанция	Предлагается заменить на «известная» и далее по тексту, поскольку слово «известный» здесь лучше отражает смысл явления. Вещество уже известно (именно такие вещества и описываются), а несуществующие вещества не существуют. Изменить редакцию приложения: <u>Результаты таких исследований, в дополнение к результатам долгосрочных исследований стабильности, используются для оценки долгосрочных химических</u>		Отклонено. Оставлено определение, согласованное рабочей группой.

	<u>эффектов, проявляющихся в неускоренных условиях хранения, а также для оценки влияния кратковременных выбегов за пределы заявленных условий хранения, которые возможны при транспортировке. Результаты ускоренных испытаний не всегда способны прогнозировать физические изменения</u> Такие данные дополнительно к результатам долгосрочных испытаний стабильности могут быть использованы для оценки более отдаленных химических эффектов при условиях неускоренных испытаний, а также для оценки влияния кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке, которые могут возникнуть при транспортировке. Результаты исследования, полученные при ускоренных испытаниях, не всегда позволяют прогнозировать физические изменения.		
П. 2.1.	Редакционная правка. Замена по тексту документа слов «заявка» на «заявление»		Учтено.
Пп. 2.2.-2.3.	Редакционная правка.		Учтено.
П. 2.4.	Добавить указание, что валидируется способность методики определять стабильность. Также редакционная правка. В данной части вводится очень важная концепция стабильности – методики, свидетельствующие о стабильности (определяющие стабильность). Очень важно, чтобы стабильность определялась именно с помощью тех методик, которые свидетельствуют о стабильности. То есть в ходе программы разработки необходимо отобрать именно те методики, которые лучше всего свидетельствуют о стабильности, валидировать именно их и включить в спецификацию. Таким образом, определение (и последующая валидация) методик, свидетельствующих о стабильности – это научный процесс, а не механический выбор любых методик.		Учтено.
П. 2.5.	Удалить пункт.		Отклонено. Содержит дополнительные сведения по исследованиям

			стабильности АФС.
П. 2.6.	Редакционная правка. <u>Стресс-исследование, скорее всего, будет проводиться на одной серии фармацевтической субстанции</u>Стрессовые испытания проводят на одной еерии АФС. <u>В исследовании также необходимо оценивать подверженность фармацевтической субстанции, находящейся в растворе или суспензии, гидролизу в широком диапазоне значений pH</u>Если АФС представляет собой раствор или суспензию, в ходе исследования стабильности необходимо оценить ее способность к гидролизу в широком интервале pH.		Отклонено. Предлагаемый вариант редакции содержит менее четкие указания. Отклонено. Предлагаемый вариант является перефразированием.
П. 2.7.	Дополнить. <u>Для установления путей деградации, а также разработки и валидации соответствующих аналитических методик требуется изучение продуктов деградации в стрессовых условиях. Однако если те или иные продукты деградации в долгосрочных и ускоренных условиях хранения не образуются, самостоятельно их исследовать не требуется.</u>		Учтено.
П. 2.9.	Редакционная правка. <u>Данные по</u>Данные<u>Данные, полученные в ходе формализованных исследований стабильности, необходимо представить, по меньшей мере, для трех основных —испытаниям на стабильность должны быть предоставлены как минимум для трех первичных—серий АФС. Серии необходимо произвести, по меньшей мере, в опытно-промышленном масштабе с помощью такого же пути синтеза, а также используя метод и технологию производства, которые имитируют окончательный процесс, который будет использован для производства промышленных серий</u>Серии должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными и изготовлены с использованием того же пути синтеза, как и промышленные серии, с использованием способа производства, моделирующего окончательный процесс, который будет использоваться		Учтено.

	<u>при промышленном производстве.</u>		
П. 2.10.	Дополнить. <u>Допускается предоставлять иные обосновывающие данные</u> Фраза помогает заявителям обосновывать выполнение регуляторных требований с помощью дополнительных инструментов. Ее исключение из текста нецелесообразно.		Учтено.
Система упаковки (укупорки)	Заменить на «Система контейнер-укупорка»		Отклонено. В документах Комиссии (Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета от 3.11.2016 г. № 78, указан исходный термин.
П. 2.12.	Изменение редакции с акцентом на способность валидированных методик определять изменение стабильности. <u>Исследования стабильности должны включать в себя изучение таких свойств фармацевтической субстанции, которые подвержены изменениям в ходе хранения и, вероятнее всего, будут влиять на качество, безопасность и (или) эффективность. Изучение должно охватывать, если применимо, физические, химические, биологические и микробиологические показатели. Необходимо использовать валидированные аналитические методики, свидетельствующие о стабильности. Необходимость и объем исследований, подлежащих повторению, зависит от результатов валидационных исследований.</u> Испытания на стабильность должны включать исследование таких физических, химических и биологических свойств АФС, которые подвержены изменениям в процессе хранения и возможно повлияют на качество, безопасность и (или) эффективность. Для оценки стабильности должны применяться валидированные аналитические методики. Необходимость проведения повторных испытаний и их		Учтено.

	объем будут зависеть от результатов валидации.		
Пп. 2.13-2.14.	Предлагается удалить.		Отклонено. Пункты необходимы для лучшего восприятия раздела Требований.
Пп. 2.15-2.17	Уточнение редакции. 2.15. <u>Частота испытаний в ходе долгосрочных исследований должна быть достаточной для установления профиля стабильности фармацевтической субстанции. Частота испытаний фармацевтических субстанций, предлагаемый период повторных испытаний которых составляет, по меньшей мере, 12 месяцев, в долгосрочных условиях хранения должна, как правило, составлять каждые три месяца в течение первого года, каждые шесть месяцев в течение второго года, а затем ежегодно в течение всего предлагаемого периода повторного испытания.</u>Долгосрочные испытания АФС на стабильность должны проводиться каждые три месяца в течение первого года, каждые шесть месяцев в течение второго года и затем ежегодно на протяжении всего предполагаемого периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения). 2.16. <u>В условиях 6-месячного ускоренного хранения рекомендуется использовать не менее трех временных точек, включая начальную и конечную (например, 0, 3 и 6 месяцы). Если, исходя из опыта разработки, ожидается, что результаты ускоренных исследований, по всей вероятности, будут граничить с критериями значимых изменений, то путем добавления проб в конечной временной точке либо путем включения четвертой временной точки в протокол исследования необходимо провести более усиленные испытания.</u>При ускоренных испытаниях продолжительностью шесть месяцев рекомендуется планировать с периодичностью (например, 0, 3 и 6		Учтено.

	месяцев), как минимум, три точки контроля, включая первую и последнюю. Если предполагают (на основании опыта разработки), что результаты ускоренных испытаний могут приблизиться к критериям «значительного изменения», то необходимо расширить исследования путем добавления образцов в конечной точке контроля или добавления четвертой точки контроля в план исследования. 2.17. <u>Если вследствие значительного изменения по результатам ускоренного хранения необходимо провести испытания в промежуточных условиях хранения, рекомендуется провести 12-месячное исследование, по меньшей мере, в четырех временных точках, включая начальную и конечную (например, 0, 6, 9 и 12 месяцы).</u> Если проводятся промежуточные испытания на стабильность из-за «значительного изменения» при ускоренных испытаниях, рекомендуется планировать с периодичностью (например, 0, 6, 9, 12 месяцев) минимум четыре точки контроля, включая начальную и конечную, если продолжительность исследований составляет 12 месяцев.		
Условия испытаний	Заменить на условия хранения		Отклонено. Замена может вызвать путаницу в понимании «хранения» как процесса исследований и «хранения» - как сохранения материалов для исследований.
П. 2.18.	Изменение редакции. <u>Условия хранения и продолжительность исследований должны охватывать хранение, транспортировку и последующее использование.</u> Условия и продолжительность исследований должны быть выбраны таким образом, чтобы соответствовать периоду и условиям при хранении, поставке и последующем применении.		Отклонено. Непонятно как «Условия хранения ... должны охватывать хранение, транспортировку и последующее использование» АФС.

П. 2.19.	Предлагается удалить. Отсутствует в оригинале. Данные противоречивы и могут усугублять положение разработчиков и производителей, давая экспертам и уполномоченным органам необоснованные аргументы для выставления замечаний. Более того, эти сведения отсутствуют в разделе 5		Учтено частично. Удалены предложения, которые имеют нечеткую формулировку.
Пп. 2.20-2.21.	Изменение редакции. 2.20. <u>На момент подачи досье необходимо представить результаты долгосрочных испытаний не менее трех основных серий продолжительностью не менее 12 месяцев и продолжать их до полного охвата планируемого периода повторного испытания. По запросу уполномоченного органа необходимо представить дополнительные данные, полученные в ходе процедуры регистрации. В целях оценки влияния кратковременных выбегов за пределы заявленных условий хранения (которые возможны при транспортировке) допускается использовать данные, полученные по результатам ускоренного хранения и, если применимо, хранения в промежуточных условиях</u>На момент подачи документов на регистрацию долгосрочные испытания должны быть проведены в течение как минимум 12 месяцев с использованием количества серий, указанных в п. 2.9 и продолжаться в течение всего предполагаемого периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения). Дополнительные данные, собранные в течение периода регистрации, должны быть представлены уполномоченному органу государства-члена союза. Данные, полученные при ускоренных и, если необходимо, при промежуточных испытаниях, могут быть использованы для оценки кратковременных отклонений от указанных в маркировке условий хранения (это может произойти при транспортировке). 2.21. <u>Ниже описаны долгосрочные, ускоренные и, в соответствующих случаях, промежуточные условия</u>		Отклонено. Формулировки пунктов обсуждались рабочей группой и приняты согласованными Сторонами.

	<u>хранения фармацевтической субстанции. В отношении фармацевтической субстанции применяются общие правила, если описываемые в последующих подразделах требования ее не затрагивают. При обосновании допускается использовать альтернативные условия хранения.</u> Условия испытаний АФС при долгосрочных, ускоренных и, если необходимо, промежуточных испытаниях, приведены в таблицах 2.1—2.3. Условия, описанные в п. 2.22. «Общий случай», применяют, если к АФС не применяются условия, описанные ниже в пп. 2.24., 2.29. Могут применяться и другие условия хранения, если это обосновано.		
П.2.22	Заменить название на «Общие правила» в пункте и названии таблицы. Редакционная правка по тексту.		Учтено.
	Из таблицы исключить температурный режим III-IV зоны. Отсутствует в оригинале.		Отклонено. Поскольку поставка АФИ и ЛС может быть в данные зоны. Введено указание.
Примечание к таблице	<u>Заявитель вправе выбрать один из двух вариантов условий проведения исследований естественного хранения: 25 ± 2 °C/отн.влажн. 60 ± 5 % или 30 ± 2 °C/отн.влажн. 65 ± 5 %</u> Условия, при которых будут проводиться долгосрочные испытания, определяются климатическими условиями, при которых намереваются хранить АФС, и выбираются заявителем в соответствии с приложением А. Испытания в неблагоприятных условиях могут быть альтернативными условиям испытаний при температуре (25 ± 2) °C и относительной влажности (60 ± 5) % или температуре (30 ± 2) °C и относительной влажности (65 ± 5) %. 2) Если долгосрочные испытания проводятся при температуре (30 ± 2) °C и относительной влажности (65 ± 5) % или при температуре (30 ± 2) °C и относительной влажности (75 ± 5) %, то промежуточные испытания в этом случае не проводятся.		Отклонено. Поскольку поставка АФИ и ЛС может быть в данные зоны. Введено указание.

П. 2.23.	<u>Если долгосрочные исследования проведены в условиях 25 ± 2 °C/отн.влажн. 60 ± 5 % и в течение 6-месячного исследования в условиях ускоренного хранения обнаруживается «значимое изменение», необходимо провести дополнительное испытание в промежуточных условиях хранения и сравнить полученные результаты с критериями значимых изменений. В отсутствие обоснования иного исследование в промежуточных условиях хранения должно предусматривать проведение всех испытания. Первоначальное подаваемое досье должно содержать, по меньшей мере, 6-месячные данные хранения из 12-месячного исследования в промежуточных условиях хранения.</u> Если в условиях ускоренных испытаний в любой момент времени в течение шести месяцев наблюдается «значительное изменение», то должны проводиться дополнительно промежуточные испытания в рекомендованных условиях хранения. Результаты должны оцениваться по отношению к критерию «значительное изменение» (это применимо в том случае, если долгосрочные испытания проводятся при температуре (25 ± 2) °C и относительной влажности (60 ± 5) %, и включать все исследования долгосрочных испытаний, если не обосновано иное. В документах для регистрации должны содержаться данные промежуточных испытаний, полученные минимум в течение шести месяцев (при общей продолжительности исследований 12 месяцев).		Отклонено. Редакция обсуждена на рабочей группе. Исходная редакция данного пункта более понятна для пользователя
П. 2.24	Редакционная правка Из таблицы исключить температурный режим III-IV зоны. Отсутствует в оригинале.		Учтено. Отклонено. Поскольку поставка АФИ и ЛС может быть в данные зоны. Введено указание.
П. 2.25	Уточнение редакции. <u>Если ниже четко не указано иное, данные, полученные при хранении в условиях охлаждения, необходимо оценивать в соответствии с разделом «Оценка»</u>		Учтено.

	настоящего раздела Данные, полученные при хранении АФС в холодильнике, должны оцениваться в соответствии с пп. 2.33—2.38 и разделом 8, кроме случаев, описанных ниже.		
П.2.27	<u>Если в течение первых трех месяцев в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, то необходимо проанализировать влияние кратковременных выбегов за заявленные условия хранения (например, при транспортировке или разгрузке). Указанный анализ, если применимо, допускается усилить данными последующего изучения одной серии фармацевтической субстанции в течение менее 3 месяцев, но с более высокой, чем обычно, частотой испытаний. Если значимое изменение происходит в течение первых трех месяцев, продолжение испытания фармацевтической субстанции в 6-месячном исследовании не требуется</u> Если «значительное изменение» наблюдается в течение первых трех месяцев ускоренных испытаний, то необходимо рассмотреть воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке, например, при транспортировке. Если необходимо, рассмотрение данного вопроса должно быть подкреплено дальнейшими исследованиями одной серии АФС продолжительностью менее трех месяцев, но с проведением испытаний чаще, чем обычно.		Отклонено. Редакция обсуждена на рабочей группе. Исходная редакция данного пункта более понятна для пользователя. Отклоняем предложенную редакцию п. 2.27 и объединение пп. 2.27 и 2.28, в которых установлены различные требования.
П. 2.28	Объединить с п. 2.27		Отклонено. Редакция обсуждена на рабочей группе. Исходная редакция данного пункта более понятна для пользователя. Отклоняем предложенную редакцию п. 2.27 и объединение пп. 2.27 и 2.28, в которых установлены различные

			требования.
П. 2.29	<u>Период повторных испытаний фармацевтических субстанций, подлежащих хранению в морозильнике, устанавливается на основании данных в реальном времени, полученных по результатам хранения в долгосрочных условиях. В отсутствие данных в условиях ускоренного хранения фармацевтических субстанций, подлежащих хранению в морозильнике, в целях изучения влияния кратковременных выбегов за пределы предлагаемых условий хранения (например, при транспортировке или разгрузке) следует испытать одну серию при повышенной температуре (например, при 5 ± 3 °C или 25 ± 2 °C) в течение необходимой продолжительности времени.</u> В редких случаях некоторые АФС необходимо хранить в морозильной камере. Установление периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) таких АФС основано на данных, полученных при долгосрочных испытаниях стабильности, как описано в таблице 2.3. В данном случае ускоренные испытания не проводятся, и для оценки последствий кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке (например, при транспортировке), анализируют одну серию в условиях повышенной температуры (например, при температуре (5 ± 3) °C или (25 ± 2) °C, или (30 ± 2) °C в течение подходящего периода времени.		Отклонено. Редакция обсуждена на рабочей группе. Исходная редакция данного пункта более понятна для пользователя
Таблица 2.3.	Редакционная правка. Испытания<u>Исследование</u> Долгосрочные<u>Долгосрочно</u>		Учтено.
П. 2.30	Редакционная правка.		Учтено.
П. 2.31	Редакционная правка.		Учтено.
П. 2.32	<u>Если имеющиеся данные о долгосрочной стабильности основных серий не охватывают весь предлагаемый период повторных испытаний, одобренный по</u>		Учтено.

	<u>результатам регистрации, с целью однозначного определения такого периода необходимо принять обязательство о продолжении исследований стабильности после получения регистрационного удостоверения</u>Если на момент подачи заявления на регистрацию имеющиеся данные долгосрочных испытаний стабильности не охватывают весь предполагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), то следует включить в состав регистрационного досье гарантийное письмо о продолжении исследования стабильности и предоставлении результатов исследования стабильности после регистрации лекарственного препарата для окончательного установления периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения).		
Пп. i	i) <u>если в досье содержатся данные о стабильности, по меньшей мере, трех промышленных серий, следует принять обязательство о продолжении исследований в течение всего предлагаемого периода повторных испытаний</u>если предоставлены данные, полученные в результате испытания стабильности, по меньшей мере, трех промышленных серий, то принимается обязательство продолжать испытания на протяжении всего периода до проведения повторных испытаний или установления срока годности (срока хранения);		Учтено.
Пп. ii	ii) <u>если в досье содержатся данные о стабильности менее трех промышленных серий, в целях доведения общего числа серий до, по меньшей мере, трех следует принять обязательства о продолжении исследований в течение всего предлагаемого периода повторных испытаний и включении дополнительных промышленных серий в исследования долгосрочной стабильности в течение предлагаемого периода повторных испытаний</u>если предоставлены данные, полученные в результате испытаний менее чем трех промышленных серий, то		Учтено.

	принимается—обязательство—продолжать—испытания стабильности на протяжении всего предполагаемого периода до проведения повторных испытаний или установления срока годности (срока хранения) и провести долгосрочные испытания стабильности дополнительных промышленных серий. Суммарное количество серий должно составлять, по крайней мере, три, и они должны быть исследованы на протяжении всего предполагаемого периода до проведения повторных испытаний или установления срока годности (срока хранения);		
Пп. iii	Добавлен пп. iii) <u>если данные о стабильности промышленных серий в досье отсутствуют, следует принять обязательство о включении первых трех промышленных серий в исследования долгосрочной стабильности в течение предлагаемого периода повторных испытаний.</u>		Учтено. Данный вид исследования целесообразно включить (есть в оригинале), поскольку возможны различные варианты ускоренной регистрации, в результате чего может не оказаться данных долгосрочного хранения (12 месяцев для 3 промышленных серий).
П. 2.33	<u>Целью исследования стабильности является определение периода повторных испытаний, применимого для всех последующих серий фармацевтической субстанции, производимых в схожих условиях, на основании изучения, по меньшей мере, трех серий фармацевтической субстанции и оценки данных о стабильности (включая, при необходимости, результаты физических, химических, биологических и микробиологических испытаний)</u> Цель исследований стабильности состоит в том, чтобы, основываясь на анализе необходимых физических, химических и микробиологических свойств минимум трех серий АФС, установить период до проведения повторных испытаний		Учтено.

	или срок годности (срок хранения), применимый для всех будущих серий АФС, производимых при одинаковых условиях. Степень вариабельности отдельных серий должна обеспечивать уверенность в том, что будущие промышленные серии будут соответствовать спецификации в течение периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) .		
П.2.34	Данные могут указывать на столь незначительную деградацию и такую-столь небольшую вариабельность, что при их рассмотрении очевидно, что предложенный период до проведения повторных испытаний будет подтвержден <u>одобрен</u> . При таких обстоятельствах, как правило, не нужно проводить статистическую обработку данных, достаточно предоставить обоснование <u>ее</u> отсутствия такой обработки .		Учтено.
П. 2.35	<u>Подход к анализу данных количественного признака, который, предположительно, изменяется во времени, заключается в определении момента времени, при котором 95 %-ный односторонний доверительный предел для усредненной кривой пересекает критерий приемлемости</u> Если ожидается изменение количественных характеристик во времени, то приемлем подход, который состоит в определении времени, по истечении которого усредненная кривая деградации (при доверительной вероятности 95 %) пересекается с допустимым нижним пределом, установленным в спецификации.		Учтено.
П.2.36	Если анализ показывает, что вариабельность от серии к серии невелика, полезно объединить данные для одной общей оценки <u>(с целью получения одного значения)</u> . Это может быть сделано путем соответствующей статистической обработки наклонов линий регрессий и точек их пересечения с нулевой отметкой для отдельных серий (например, значения p для уровня значимости		Учтено.

	отбраковки, превышающего 0,25). <u>Если объединение данных нескольких серий неприемлемо, то полный период повторных испытаний определяется на основании минимального времени, в течение которого серия удовлетворяет критериям приемлемости.</u> Если нецелесообразно объединять данные для нескольких серий, то общий период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) будет зависеть от минимального времени, в течение которого предполагается, что характеристики серии будут оставаться в рамках критериев приемлемости.		
П.2.37	<u>Необходимость преобразования данных в целях проведения линейного регрессионного анализа зависит от характера закономерности деградации. Обычно такую закономерность описывают на арифметической или логарифмической шкале в виде линейной, квадратической или кубической функции.</u> Характер любой взаимосвязи с деградацией веществ будет определять необходимость в преобразовании данных для анализа линейной регрессии. Как правило, взаимосвязь может быть представлена в виде линейной, квадратичной или кубической функции на арифметической или логарифмической шкале. В целях оценки степени согласия данных всех серий и объединенных серий (если применимо) с предполагаемой линией или кривой деградации необходимо использовать статистические методы. Чтобы проверить пригодность данных, полученных в отношении каждой серии и объединенных данных для серий (если целесообразно), следует применять статистические методы для построения прямой или кривой деградации.		Учтено.
П.2.38	<u>При достаточном обосновании в ходе процедуры регистрации в целях увеличения периода повторных испытаний допускается некоторая экстраполяция сверх</u>		Учтено.

	<u>данных в реальном времени, полученных по результатам хранения в долгосрочных условиях. Обоснование должно основываться на сведениях о механизме деградации, результатах испытаний в условиях ускоренного хранения, степени согласия данных с выбранной математической моделью, размере серии, наличии вспомогательных данных о стабильности и т.д. Вместе с тем, такая экстраполяция подразумевает, что подобная закономерность деградации будет наблюдаться и далее (вне полученных данных).</u> При наличии соответствующего обоснования может быть проведена ограниченная экстраполяция данных, полученных при долгосрочных испытаниях, за пределы наблюдаемого диапазона в целях увеличения периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения). Это обоснование должно базироваться на известных данных о механизме деградации, результатах ускоренных испытаний, пригодности математической модели, размере серии, наличии подтверждающих данных по стабильности и т.д. Экстраполяция предполагает, что такая же зависимость деградации будет и далее сохраняться за рамками наблюдаемых данных. Любая оценка должна охватывать не только количественное определение, но и уровни содержания продуктов деградации, а также другие подходящие характеристики.		
П. 2.38.1	Дополнен. <u>Каждая оценка должна включать в себя не только количественное определение, но и содержание продуктов деградации и прочие показатели качества.</u>		Учтено.
П. 2.39	Редакционная правка.		Учтено.
Название раздела	Редакционная правка.		Учтено.
П. 2.40	Дополнен ... Требованиям к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных		Учтено.

	лекарственных средств, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года №76..... Редакционная правка. <u>При необходимости следует дать специальные инструкции, особенно в отношении фармацевтических субстанций, которые не выдерживают замораживания</u>Если необходимо, то должны быть указаны специальные требования, особенно для АФС, которые нельзя замораживать или они чувствительны к температурным отклонениям.		
П. 2.41	Редакционная правка.		Учтено.
Название раздела	Предлагается удалить раздел. Данные противоречивы и могут усугублять положение разработчиков и производителей, давая экспертам и уполномоченным органам необоснованные аргументы для выставления замечаний. Кроме того, эти сведения приведены в разделе 11.5 «Мониторинг стабильности» Части II Правил GMP Союза. Руководство ВОЗ (откуда взяты эти данные) не вполне применимо		Отклонено. Редакция обсуждена на рабочей группе
П.2.42	Исследования, заменить на испытания		Отклонено.
П. 2.43	Редакционная правка.		Учтено.
П.2.44	Редакционная правка.		Учтено.
П.2.45	Редакционная правка. Согласованно оставить выражение «должны быть изучены»		Учтены частично. Редакция обсуждена на рабочей группе. Исходная редакция данного пункта более понятна для пользователя.
П.2.46	Редакционная правка.		Учтено.
Наименование раздела 3	Оставили исходную редакцию		Отклонено. Наименование оригинала ICH Topic Q1A (R2) CPMP/ICH/2736/99: «Stability testing of new drug substances and products ».

П.3.1	Разработка программы исследования стабильности лекарственного препарата должна основываться на знании <u>поведения</u> , свойств и стабильности АФС, а также на опыте, приобретенном <u>по результатам исследований разработки составов препаратов, использованных в клинических исследованиях</u> при разработке состава и доклинических испытаниях лекарственного препарата. <u>Необходимо описать вероятные изменения условий хранения и представить основания выбора показателей, подлежащих испытанию в ходе формализованных исследований стабильности.</u>		Учтено.
Название раздела	<u>Испытания на фотостабильность</u>		Учтено.
П.3.2	<u>Испытания на фотостабильность, если они показаны, следует проводить, по меньшей мере, на одной основной серии лекарственного препарата. Стандартные условия испытания на фотостабильность описаны в разделе 4 настоящего документа</u> Программа изучения стабильности лекарственного препарата должна включать виды планируемых испытаний (ускоренные и долгосрочные), выбор серий, описание системы упаковки (укупорки), испытываемые характеристики, методики испытаний, частоту испытаний, условия хранения.		Учтено.
П.3.3	Редакционная правка.		Учтено.
П.3.4	Редакционная правка. Дополнен фразой <u>Допускается представлять иные обосновывающие данные.</u>		Учтено. Данная фраза есть в оригинале. Она оставляет разработчикам и заявителям больше места для маневра.
П. 3.6	<u>Испытания должны охватывать, если применимо, физические, химические, биологические и микробиологические показатели, содержание консервантов (например, антиоксидантов, противомикробных консервантов) и функциональные</u>		Учтено.

	<u>испытания (например, системы доставки дозы). В зависимости от конкретной ситуации необходимо испытывать физические, химические, биологические и микробиологические свойства лекарственного препарата, определять содержание консервантов (например, антиоксидантов или противомикробных консервантов), а также проверять функциональные свойства (например, для системы доставки дозы лекарственного препарата).</u>		
П.3.7	<u>Необходимо использовать валидированные аналитические методики, свидетельствующие о стабильности. Необходимость и объем исследований, подлежащих повторению, зависит от результатов валидации. Должны применяться валидированные методики для оценки стабильности. Необходимость повторных испытаний и их объем будут зависеть от результатов валидации.</u> <u>Критерии приемлемости на срок годности следует устанавливать с учетом всех доступных сведений о стабильности. На основании оценки стабильности и изменений, возникающих при хранении, допускается наличие обоснованных расхождений между критериями приемлемости на срок годности и на выпуск. Критерии приемлемости для показателей в течение срока испытаний должны быть установлены при рассмотрении всей имеющейся информации о стабильности. Допускаются обоснованные различия в критериях приемлемости в спецификации, применяемой в течение срока испытаний, и в спецификации, применяемой при выпуске, основанные на оценке стабильности с учетом эффективности и безопасности и изменениях, наблюдаемых в процессе хранения.</u>		Учтено. Добавлена фраза свидетельствующие о стабильности. Данная фраза есть в оригинале. Она оставляет разработчикам и заявителям больше места для маневра.
П.3.8	<u>Все расхождения между критериями приемлемости на срок годности и на выпуск противомикробных консервантов необходимо подтвердить доказанной зависимостью (validated correlation) между содержанием</u>		Учтено.

	<u>и эффективностью консерванта, установленной при разработке окончательного состава лекарственного препарата (за исключением концентрации консерванта), предназначенного для продажи. Независимо от наличия разницы между критериями приемлемости на выпуск и на срок годности по содержанию консерванта, в целях проверки предлагаемого срока годности необходимо исследовать эффективность противомикробного консерванта (в дополнение к его содержанию) на одной основной серии лекарственного препарата. Любые различия между критериями приемлемости, применяемыми при выпуске и в течение срока годности (срока хранения), относительно содержания противомикробных консервантов должны быть подтверждены валидированной корреляцией химического состава и эффективности консервантов, доказанной на этапе фармацевтической разработки для окончательного состава лекарственного препарата (за исключением концентрации консервантов), предназначенного для продажи.</u> <u>Одна первичная серия лекарственного препарата должна быть проверена на эффективность противомикробных консервантов (в дополнение к количественному определению их содержания) в течение предложенного срока годности (срока хранения) независимо от того, имеются ли различия в критериях приемлемости, содержания консерванта в спецификации, применяемой при выпуске, и спецификации, применяемой в течение срока годности (срока хранения).</u>		
П 3.9	<u>Частота испытаний при долгосрочных исследованиях должна быть достаточной для установления профиля стабильности лекарственного препарата. Частота испытаний лекарственных препаратов, предлагаемый срок годности которых составляет, по меньшей мере, 12 месяцев, в условиях долгосрочного хранения должна,</u>		Учтено.

	<u>как правило, составлять каждые три месяца в течение первого года, каждые шесть месяцев в течение второго года, а затем ежегодно в течение всего предлагаемого срока годности. Если предлагаемый срок испытаний лекарственного препарата составляет 12 месяцев и более, долгосрочные испытания стабильности проводят каждые три месяца в течение первого года, каждые шесть месяцев в течение второго года и затем ежегодно на протяжении всего предполагаемого срока годности (срока хранения).</u>		
П.3.10	<u>В условиях 6-месячного ускоренного хранения рекомендуется использовать не менее трех временных точек, включая начальную и конечную (например, 0, 3 и 6 месяцы). Если, исходя из опыта разработки, ожидается, что результаты ускоренных исследований, по всей вероятности, будут граничить с критериями значимых изменений, то необходимо провести усиленные испытания путем добавления проб в конечной временной точке либо путем включения четвертой временной точки в протокол исследования. При ускоренных испытаниях, должно быть минимум три точки контроля, включая начальную и конечную точки (например, 0, 3, 6 месяцев) для рекомендованных шести месяцев хранения. Если предполагают (на основании опыта разработки), что результаты ускоренных испытаний могут приблизиться к критериям «значительного изменения», то необходимо расширить исследования путем добавления образцов в конечной точке контроля или добавления четвертой точки контроля в план исследований.</u>		Учтено.
П.3.11	<u>Если вследствие значительного изменения по результатам ускоренного хранения необходимо провести испытания в промежуточных условиях хранения, рекомендуется провести 12-месячное исследование, по меньшей мере, в четырех временных</u>		Учтено. Оставлена фраза ускоренного хранения. Редакция обсуждена на рабочей группе. Исходная редакция данного пункта

	<u>точках, включая начальную и конечную (например, 0, 6, 9 и 12 месяцы).</u> Если при ускоренных испытаниях произошли «значительные изменения» и понадобилось проводить промежуточные испытания, то рекомендуется проводить испытания с периодичностью (например, 0, 6, 9, 12 месяцев) как минимум в четырех точках контроля, включая исходную и конечную, при продолжительности испытаний 12 месяцев.		более понятна для пользователя.
П. 3.12	<u>При обосновании допускается использовать сокращенные протоколы (исследование крайних вариантов и матричный метод), которые в отношении определенных комбинаций факторов предусматривают меньшую частоту испытаний или их отсутствие.</u> При соответствующем обосновании могут быть применены сокращенные планы исследований (то есть матричное планирование или выбор крайних вариантов), в которых частота проведения испытаний уменьшена или не проводятся испытания комбинаций определенных факторов в полном объеме.		Учтено. Оставлена фраза исследование крайних вариантов и матричный метод. Редакция обсуждена на рабочей группе. Исходная редакция данного пункта более понятна для пользователя.
Название раздела	Условия испытаний <u>хранения</u>		Учтено.
П. 3.13	Редакционная правка.		Учтено.
П.3.14	Предлагается удалить.		Отклонено. Редакция обсуждена на рабочей группе.
П.3.15	Предлагается удалить.		Отклонено. Редакция обсуждена на рабочей группе.
П. 3.16	Предлагается удалить. Редакционная правка абз. 2		Отклонено. Редакция обсуждена на рабочей группе. Учтено.
П.3.17	<u>На момент подачи досье необходимо представить результаты долгосрочных испытаний, по меньшей мере, трех основных серий длительностью не менее 12 месяцев и продолжать их до полного охвата предлагаемого срока годности. По запросу</u>		Учтено.

	<u>уполномоченного органа необходимо представить дополнительные данные, полученные в ходе процедуры регистрации. На момент подачи документов на регистрацию продолжительность долгосрочных испытаний как минимум трех первичных серий должна составлять не менее 12 месяцев. Испытания должны быть продолжены в течение всего предполагаемого срока годности (срока хранения). Дополнительные данные, собранные в течение периода регистрации, должны быть представлены уполномоченному органу государства-члена союза.</u>		
П. 3.18	Присоединен к п. 3.17 <u>3.18. В целях оценки влияния кратковременных выбегов за пределы заявленных условий хранения (которые возможны при транспортировке) допускается использовать данные, полученные по результатам ускоренного хранения и, если применимо, хранения в промежуточных условиях. Данные, полученные при ускоренных и, если необходимо, при промежуточных испытаниях, могут быть использованы для оценки кратковременных отклонений от указанных в маркировке условий хранения (это может произойти при транспортировке).</u>		Учтено. Оставлена фраза кратковременных отклонений.
П. 3.19	Становится п. 3.18 и далее меняется нумерация по всему разделу. <u>3.19. Ниже описаны долгосрочные, ускоренные и, в соответствующих случаях, промежуточные условия хранения лекарственного препарата. В отношении лекарственного препарата применяются общие правила, если описываемые в последующих подразделах требования его не затрагивают. При обосновании допускается использовать альтернативные условия хранения. Условия испытаний лекарственного препарата при долгосрочных, ускоренных и, если необходимо, промежуточных испытаниях приведены в таблицах 3.1,</u>		Учтено.

	3.2, 3.3, 3.4. Условия, приведенные в п. 3.20. «Общий случай» применяются, если не применяются условия, описанные в пп. 3.23 — 3.31. Могут применяться и другие условия испытаний, если это обосновано.		
П. 3.20	Редакционная правка.		Учтено.
Таблица 3.1	Редакционная правка.		Учтено.
П. 3.21	<u>Если долгосрочные исследования проводятся при 25±2 °С/отн.влажн. 60±5 % и в течение 6-месячного исследования в условиях ускоренного хранения обнаруживается «значимое изменение», необходимо провести дополнительное испытание в промежуточных условиях хранения и сравнить полученные результаты с критериями значимых изменений. Первоначальное досье должно содержать данные о не менее чем 6-месячном сроке хранения из 12-месячного исследования в промежуточных условиях хранения.</u> Если в условиях ускоренных испытаний в течение шести месяцев наблюдается «значительное изменение» в любой момент времени, то должны проводиться дополнительные промежуточные испытания в рекомендованных условиях хранения. Результаты долгосрочных испытаний необходимо оценить по отношению к критерию «значительное изменение» (это применимо в том случае, если долгосрочные испытания проводятся при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности (60 ± 5) %). В документы для регистрации необходимо включать данные промежуточных испытаний, полученные, как минимум, в течение шести месяцев из 12 месяцев общей продолжительности исследований.		Учтено.
П.3.22	Удалить первое предложение первого абзаца.		Учтено.
П. 3.23	Редакционная правка.		Учтено.
Таблица 3.2.	Редакционная правка по тексту таблицы и примечаниям..		Учтено частично. Текст примечаний оставлен в начальной редакции.
П. 3.24-3.25	<u>Если в ходе 6-месячного испытания в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое</u>		Учтено.

изменение, не являющееся усушкой, то в целях изучения влияния 30 °С-ной температуры в дополнение к долгосрочным исследованиям при 25±2 °С/отн.влажн. 40±5 % необходимо провести дополнительное исследование в промежуточных условиях по описанному в общих правилах алгоритму. Значимое изменение, выражающееся исключительно в усушке в условиях ускоренного хранения, не требует проведения исследования в промежуточных условиях. Тем не менее, необходимо представить данные, подтверждающие то, что на протяжении предложенного срока годности при температуре 25 °С и базовой относительной влажности 40 % лекарственный препарат не подвергнется значительной усушке. Если в условиях ускоренных испытаний в течение шести месяцев хранения наблюдается «значительное изменение», не связанное с потерей воды, следует провести дополнительные промежуточные испытания (описанные в п. 3.20. «Общий случай») с целью оценки влияния температуры (30 ± 2) °С.

3.25. Если при ускоренных испытаниях наблюдается «значительное изменение» только по показателю «потеря воды» в лекарственном препарате, то нет необходимости проводить промежуточные испытания. В этом случае должны быть предоставлены данные, показывающие, что в данном лекарственном препарате нет «значительного изменения» по показателю «потеря воды» в течение предполагаемого срока хранения при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности (40 ± 5) % или температуре (30 ± 2) °С и относительной влажности (35 ± 5) %.

Если при ускоренных испытаниях наблюдается «значительное изменение» по показателю «потеря воды» и другому показателю, а долгосрочные испытания проводятся при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности (40 ± 5) %, то дополнительно необходимо

	провести промежуточные испытания для оценки температурного эффекта при температуре 30 °С и относительной влажности (65 ± 5) %.		
П. 3.26	<u>При хранении лекарственного препарата, упакованного в полупроницаемый контейнер, в условиях, эквивалентных 3-месячному хранению при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 %, 5 %-ная усушка признается значимым изменением. Вместе с тем, при должном обосновании для небольших контейнеров (1 мл и менее) и однократных лекарственных препаратов допускается более чем 5 %-ная усушка после 3-месячного хранения при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 %.</u> Потеря воды на 5 % от изначального ее содержания считается «значительным изменением» для лекарственного препарата, упакованного в полупроницаемый контейнер и хранящегося три месяца при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 %. Тем не менее, для небольших контейнеров (1 мл или менее 1 мл) или контейнеров, содержащих лекарственный препарат в дозах на один прием, могут быть допустимы потери воды на 5 % или более при хранении в течение трех месяцев при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 %.		Учтено частично. Термин потеря воды и усушка, заменены на «потеря в массе» по всему тексту.
П.3.27	<u>Альтернативный подход к исследованию при базовой относительной влажности согласно представленной выше таблице (будь то долгосрочные или ускоренные испытания) заключается в проведении исследований стабильности в условиях более высокой относительной влажности и вычислении усушки при базовой относительной влажности путем перерасчета. Это осуществляется путем экспериментального определения коэффициента проницаемости для системы контейнер/упаковка или, как показано в примере ниже, путем расчета коэффициента усушки между двумя условиями влажности при одной и той же температуре.</u>		Учтено.

	<u>Коэффициент проницаемости системы контейнер/укупорка можно определить экспериментально, используя пессимистический сценарий (например, наибольшее разведение из серии концентраций) для предлагаемого лекарственного препарата.</u> Альтернативным — подходом — изучения стабильности при низкой относительной влажности (в условиях, рекомендованных в таблице 3.2) является изучение — стабильности — при — более — высокой относительной влажности и определение путем расчетов потери воды при низкой влажности. Этого можно достичь — путем — экспериментального — определения коэффициента проницаемости системы упаковки (укупорки), или, как описано в приведенном ниже примере, используя расчетный коэффициент потери воды во время испытаний при двух условиях влажности и одинаковой температуре. Коэффициент проницаемости для системы упаковки (укупорки) может быть определен экспериментально с использованием подхода «худшего случая» для исследуемого лекарственного препарата. Например, из лекарственных препаратов с разными дозировками для исследования выбирают лекарственный препарат с наименьшим содержанием действующего вещества. Пример определения потери воды. <u>Надлежащий способ определения скорости усушки лекарственного препарата с определенной системой контейнер/укупорка, вместимостью контейнера и номинальным объемом при базовой относительной влажности заключается в умножении скорости усушки, установленной при альтернативной относительной влажности при той же температуре, на коэффициенты скорости усушки, приведенные в нижеследующей таблице. Необходимо подтвердить, что скорость усушки при альтернативной относительной влажности в течение периода хранения линейна.</u> Для — лекарственного		
--	--	--	--

	препарата с заданными системой упаковки (упаковки), размером и наполнением контейнера подходит вычисление потери воды при низкой влажности путем умножения значения потери воды, измеренного при альтернативной относительной влажности и такой же температуре, на коэффициент потери воды, указанный в таблице 3.3. При этом должна быть продемонстрирована линейная зависимость скорости потери воды в течение периода хранения при альтернативной относительной влажности. <u>Например, при заданной температуре в 40 °C расчетная скорость усушки при хранении в условиях относительной влажности не более 25 % — есть скорость усушки, соответствующая относительной влажности 75 %, помноженная на 3,0 — соответствующий коэффициент скорости усушки.</u> Например, при заданной температуре 40 °C рассчитанной величиной потери воды в условиях хранения при относительной влажности не более 25 % является потеря воды, измеренная при относительной влажности 75 %, умноженная на 3,0 (соответствующий коэффициент потери воды). <u>Также допускается использовать истинные коэффициенты скорости усушки в условиях относительной влажности, отличных от указанных в таблице.</u> Допускается использование коэффициентов потери воды при условиях относительной влажности, не указанных в таблице 3.3. Методика расчета коэффициентов потери воды должна быть валидирована.		
Таблица 3.3	Редакционная правка.		Учтено.
Таблица 3.4	Редакционная правка.		Учтено.
П. 3.28	Если лекарственный препарат упакован в полупроницаемый контейнер, необходимо предоставить информацию о потере воды. <u>Если лекарственный препарат упакован в полупроницаемый контейнер, то в целях оценки степени</u>		Учтено.

	<u>усушки необходимо представить соответствующие данные.</u> <u>Данные, полученные по результатам хранения в холодильнике, необходимо оценивать в соответствии с разделом «Оценка» настоящего раздела.</u> <u>Данные, полученные при хранении лекарственного препарата в холодильнике, должны оцениваться в соответствии с пп. 3.34—3.41 кроме случаев, описанных ниже.</u>		
П. 3.29	<u>Если в период с 3 по 6 месяцы в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, то предлагаемый срок годности должен основываться на данных в реальном времени, полученных по результатам естественного хранения.</u> <u>Если в течение первых трех месяцев в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, то необходимо проанализировать влияние кратковременных выбегов за пределы заявленных условий хранения (например, при транспортировке или разгрузке). Указанный анализ, если применимо, можно усилить данными последующего изучения одной серии лекарственного препарата в течение менее 3 месяцев, но с более высокой, чем обычно, частотой испытаний. Если значимое изменение происходит в течение первых трех месяцев, продолжение испытания лекарственного препарата в 6-месячном исследовании не требуется.</u> <u>Если в условиях ускоренных испытаний в период между третьим и шестым месяцами хранения наблюдается «значительное изменение», предполагаемый срок годности (срок хранения) должен основываться на данных, полученных при условиях хранения долгосрочных испытаний.</u> <u>Если «значительное изменение» наблюдается в течение первых трех месяцев ускоренных испытаний, то необходимо рассмотреть воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке, например, при транспортировке. Если</u>		Учтено.

	необходимо, рассмотрение данного вопроса должно быть подтверждено дальнейшими исследованиями одной серии лекарственного препарата продолжительностью менее трех месяцев, но с проведением испытаний чаще, чем обычно. Считается ненужным продолжать испытание лекарственного препарата на стабильность в течение всех шести месяцев, если «значительное изменение» произошло в первые три месяца ускоренных испытаний при условиях, выбранных в соответствии с анализом рисков.		
Таблица 3.5	Редакционная правка.		Учтено.
П. 3.30	<u>Срок годности лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильнике, устанавливается на основании данных в реальном времени, полученных по результатам хранения в долгосрочных условиях. В отсутствие результатов исследования в условиях ускоренного хранения лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильнике, в целях изучения влияния кратковременных выбегов за пределы предлагаемых условий хранения следует изучить одну серию при повышенной температуре (например, при 5 ± 3 °C или 25 ± 2 °C) в течение необходимой продолжительности времени.</u> Для лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, установление срока годности (срока хранения) должно основываться на данных, полученных при условиях долгосрочных испытаний. В данном случае отсутствуют ускоренные испытания. Для оценки последствий кратковременных отклонений условий хранения от условий, указанных в маркировке (например, при транспортировке), анализируют одну серию в условиях повышенной температуры (например, (5 ± 3) °C или (25 ± 2) °C, или (30 ± 2) °C) в течение подходящего периода времени.		Учтено.
П. 3.31	<u>Лекарственные препараты, подлежащие хранению при температуре ниже -20 °C, необходимо рассматривать в</u>		Учтено.

	индивидуальном порядке Испытания лекарственных препаратов, подлежащих хранению при температуре ниже минус 20 °С, следует проводить, обосновывая в каждом конкретном случае. Обязательство по дальнейшему изучению стабильности		
П. 3.32	Редакционная правка.		Учтено.
П. 3.33	<u>Если имеющиеся данные о долгосрочной стабильности основных серий не охватывают весь предлагаемый срок годности, одобренный по результатам регистрации, с целью однозначного определения такого периода необходимо принять обязательство о продолжении исследований стабильности после получения регистрационного удостоверения</u> Если на момент подачи документов на регистрацию имеющиеся данные долгосрочных испытаний не охватывают весь предполагаемый срок годности (срок хранения), то следует взять обязательство по продолжению изучения стабильности после регистрации для окончательного установления срок годности (срока хранения).		Учтено.
Пп. I	<u>если в досье содержатся данные о стабильности, по меньшей мере, трех промышленных серий, следует принять обязательство о продолжении долгосрочных исследований в течение всего предлагаемого срока годности и 6-месячных исследований ускоренного хранения</u> если предоставлены данные, полученные в результате испытания минимум трех промышленных серий, то принимается обязательство продолжать долгосрочные испытания на протяжении всего предполагаемого срока годности (срока хранения);		Учтено.
Пп. ii	<u>если в досье содержатся данные о стабильности, по меньшей мере, трех промышленных серий, в целях доведения общего числа серий до, по меньшей мере, трех следует принять обязательства о продолжении долгосрочных исследований в течение всего предлагаемого срока годности и 6-месячных</u>		Учтено.

	<u>исследований ускоренного хранения, а также о включении дополнительных промышленных серий в исследования долгосрочной стабильности в течение предлагаемого срока годности и 6-месячные исследования ускоренного хранения</u>если предоставлены данные, полученные в результате испытаний менее трех промышленных серий, то принимается обязательство продолжать долгосрочные испытания на стабильность на протяжении всего предполагаемого срока годности (срока хранения), провести долгосрочные испытания на стабильность дополнительных промышленных серий на протяжении всего предполагаемого срока годности (срока хранения) (суммарное количество серий должно быть не менее трех), а также провести ускоренные испытания в течение шести месяцев:-		
Пп. iii	Добавлен <u>если данные о стабильности промышленных серий в досье отсутствуют, следует принять обязательство о включении первых трех промышленных серий в исследования долгосрочной стабильности в течение предлагаемого срока годности и 6-месячные исследования ускоренного хранения.</u> Протокол долгосрочного испытания на стабильность при взятии обязательств по продолжению изучения стабильности должен быть таким же, как и для первичных <u>основных</u> серий, если научно не обоснован другой подход. <u>Если необходимость проведения промежуточного исследования вызвана значимым изменением в условиях ускоренного хранения основных серий, то изучение серий в соответствии с принятыми обязательствами допускается проводить в условиях промежуточного или ускоренного хранения. Однако если в сериях, по которым взяты обязательства, в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, необходимо также провести исследование в условиях</u>		Учтено.

	промежуточного хранения. Если для первичных серий вследствие «значительного изменения» при ускоренных испытаниях стабильности понадобилось проведение промежуточных испытаний, то испытания стабильности серий, исследуемых согласно принятому обязательству, могут быть проведены в условиях промежуточных испытаний либо ускоренных испытаний. Однако, если при ускоренных испытаниях стабильности серий, подвергаемых испытаниям в соответствии с принятым обязательством, наблюдается «значительное изменение», следует также провести промежуточные исследования.		
П.3.34	Редакционная правка.		Учтено.
П.3.35	Редакционная правка с дублированием п. 2.32.		Отклонено. Тексты не согласуются между собой.
П. 3.36	Предлагается удалить пункт.		Отклонено. Отклоняем удаление п. 3.36. как существенного. Он обсуждался рабочей группой и по нему принят согласованный Сторонами текст.
П.3.37	<u>Подход к анализу данных количественного признака, который, предположительно, изменяется во времени, заключается в определении момента времени, при котором 95 %-ный односторонний доверительный предел для усредненной кривой пересекает критерий приемлемости. Если по результатам анализа от серии к серии обнаруживается низкая вариабельность, то предпочтительно объединить данные в одну единую оценку (с целью получения одного значения). Это можно осуществить путем предварительного применения соответствующих статистических тестов (например, р-значение для уровня значимости отбраковки >0,25) к наклонам линий регрессии и точек пересечения нулевого момента времени отдельными</u>		Учтено.

	<u>сериями. Если объединение данных нескольких серий неприемлемо, то полный срок годности определяется на основании минимального времени, в течение которого серия удовлетворяет критериям приемлемости. Если ожидается изменение количественных характеристик во времени, то приемлем подход, который состоит в определении времени, по истечении которого усредненная кривая деградации (при доверительной вероятности 95 %) пересекается с допустимым нижним пределом, установленным в спецификации. Если анализ показывает, что вариабельность от серии к серии невелика, полезно объединить данные для одной общей оценки. Это может быть сделано путем соответствующей статистической обработки (например, значения p для уровня значимости отбраковки, превышающего 0,25) наклонов линий регрессий и точек их пересечения с осью ординат для отдельных серий. Если нецелесообразно объединять данные для нескольких серий, то общий срок годности (срок хранения) будет зависеть от минимального времени, в течение которого предполагается, что характеристики серии будут оставаться в рамках критерия приемлемости.</u>		
П. 3.38	<u>Необходимость преобразования данных в целях проведения линейного регрессионного анализа зависит от характера закономерности деградации. Обычно такую закономерность описывают на арифметической или логарифмической шкале в виде линейной, квадратической или кубической функции. В целях оценки степени согласия данных всех серий и объединенных серий (если применимо) с предполагаемой линией или кривой деградации необходимо использовать статистические методы. Характер любой взаимосвязи с деградацией веществ будет определять необходимость в преобразовании данных для анализа линейной</u>		Учтено.

	регрессии. Как правило, взаимосвязь может быть представлена в виде линейной, квадратичной или кубической функции на арифметической или логарифмической шкале. Чтобы проверить пригодность данных, полученных в отношении каждой серии и объединенных данных для серий (в зависимости от того, что целесообразно), для построения прямой или кривой деградации следует применять статистические методы.		
П. 3.39	<u>При обосновании в ходе процедуры регистрации в целях увеличения срока годности допускается некоторая экстраполяция сверх данных в реальном времени, полученных по результатам хранения в долгосрочных условиях. Обоснование должно основываться на сведениях о механизме деградации, результатах испытаний в условиях ускоренного хранения, степени согласия данных с выбранной математической моделью, размере серии, наличии вспомогательных данных о стабильности и т.д. Вместе с тем, такая экстраполяция подразумевает, что подобная закономерность деградации будет наблюдаться и далее (вне полученных данных).</u> В целях увеличения срока годности (срока хранения), при обосновании, может быть проведена ограниченная экстраполяция данных, полученных при долгосрочных испытаниях, за пределы наблюдаемого диапазона. Обоснование должно базироваться на известных данных о механизме деградации, результатах ускоренных испытаний, пригодности математической модели, размере серии, наличии данных, подтверждающих стабильность и т.п. Экстраполяция предполагает, что такая же зависимость деградации будет и далее сохраняться за рамками наблюдаемых данных.		Учтено.
П. 3.40	<u>Каждая оценка должна включать в себя не только количественное определение, но и содержание продуктов деградации и прочие показатели качества. В</u>		Учтено.

	<u>соответствующих случаях следует уделить внимание повторной оценке правильности материального баланса, различным закономерностям стабильности и деградации.</u> Любая оценка должна охватывать не только количественное определение, но и уровни содержания продуктов деградации, а также другие подходящие характеристики.		
П. 3.41	Редакционная правка.		Учтено.
Название раздела	Сведения о сроке годности содержатся не только в маркировке, но и в листке-вкладыше и ОХЛП. Маркировка, ЛВ и ОХЛП собирательно называются информацией о лекарственном препарате		Учтено.
П. 3.42	<u>Описание условий хранения в целях внесения в информацию о препарате необходимо осуществлять в соответствии с</u> Требованиями к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, утвержденными решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 76 <u>и</u> Требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденными решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 88. <u>В основу такого указания должна быть положена оценка стабильности лекарственного препарата. При необходимости следует дать специальные инструкции, особенно в отношении лекарственных препаратов, которые не выдерживают замораживания. Следует избегать терминов типа «условия окружающей среды» или «комнатная температура».</u> <u>Сведения о сроке годности должны напрямую зависеть от экспериментально подтвержденной стабильности лекарственного препарата. На маркировке контейнера необходимо указывать дату истечения срока</u>		Учтено.

	<u>годности</u>. Указания по условиям хранения должны быть установлены на основании оценки стабильности лекарственного препарата и отображены в маркировке. При необходимости должны быть указаны специальные требования, особенно для лекарственных препаратов, не подлежащих замораживанию. Неприемлемо использование таких терминов, как «условия окружающей среды» или «комнатная температура». Должна существовать прямая связь между указаниями по условиям хранения в маркировке и результатами исследования стабильности лекарственного препарата. Дата истечения срока годности (срока хранения) должна быть указана в маркировке контейнера (упаковки). Рекомендации по указаниям на этикетке приведены в приложении 2. Лекарственные препараты должны быть упакованы в контейнеры, которые обеспечивают стабильность лекарственного препарата и защищают от деградации. Не допускается использование дополнительных указаний по хранению для компенсации неподходящих свойств упаковки (укупорки) или упаковки (укупорки) худшего качества.		
Название раздела	Редакционная правка.		Учтено.
П 3.43	<u>Цель испытания готовых к применению лекарственных препаратов на стабильность (если применимо) — установление срока, в течение которого после вскрытия контейнера многодозового лекарственного препарата, его качество соответствует спецификации, и его допускается применять по назначению.</u> Целью изучения стабильности лекарственного препарата во время его применения является установление, при необходимости, срока годности (срока хранения) лекарственного препарата после вскрытия многодозовой упаковки. Положения <u>этого настоящего</u> раздела применимы к лекарственным препаратам в многодозовых упаковках, которые <u>после нарушения целостности укупорочной</u>		Учтено.

	<u>системы, в силу своего физического состояния и химического состава, вследствие многократного открытия и закрытия, могут представлять риск для их содержимого с точки зрения микробной контаминации, пролиферации и (или) физико-химической деградации</u> не своему физическому состоянию и химическому составу после вскрытия системы укупорки вследствие многократного открывания и закрывания могут создавать риски для находящегося в них содержимого из-за микробиологической контаминации, пролиферации и (или) физико-химической деградации.		
П. 3.44	<u>В регистрационное досье многодозового лекарственного препарата необходимо включить данные о стабильности, подтверждающие срок годности готового к применению лекарственного препарата, или указать причины отсутствия таких данных</u> В регистрационное досье на лекарственный препарат в многодозовой упаковке следует включать данные по стабильности во время применения, на которых основывается определение срока годности (срока хранения) во время применения, либо обоснование, почему не устанавливается срок годности (срок хранения) во время применения. Это обоснование может основываться на результатах экспериментальных исследований.		Учтено.
П. 3.45	Испытания следует проводить как минимум на двух сериях, по меньшей мере, опытно-промышленных. <u>По меньшей мере, одна серия должна быть с истекающим сроком годности.</u> Срок годности (срок хранения), как минимум, одной из выбранных серий должен подходить к концу. Если результаты таких исследований отсутствуют, следует провести испытания одной серии в конечной точке контроля при тех исследованиях стабильности, результаты которых представляются в регистрационном досье. Следует указать номер каждой серии, ее размер и дату производства. Тип упаковки и		Учтено.

	укупорки очного элемента исследуемого лекарственного препарата, а также медицинского изделия (при его наличии) должны быть идентичны <u>таковым, предлагаемым</u> еженным для продажи лекарственного препарата. <u>Если препарат будет представлен более чем одной вместимостью контейнера или в различных дозировках, то испытание на стабильность готового к применению лекарственного препарата необходимо осуществлять с той из них, которая подвержена наибольшим изменениям. Если лекарственный препарат будет поставляться в упаковках нескольких размеров (более одного) или с разной дозировкой, то испытания стабильности во время применения следует проводить с использованием лекарственного препарата, наиболее подверженного изменениям. Следует всегда обосновывать выбор испытываемого лекарственного препарата.</u>		
П. 3.46	<u>Испытание, по возможности, необходимо спланировать таким образом, чтобы оно имитировало реальные условия применения, учитывая номинальный объем контейнера и необходимость предварительного разведения/восстановления. Через определенные интервалы времени, схожие с реальными, необходимо извлекать соответствующий объем, используя метод, описанный в информации о препарате. Отбор проб необходимо осуществлять в нормальных условиях окружающей среды.</u> <u>В течение предлагаемого срока годности препарата, готового к применению, необходимо испытать подверженные изменению при хранении физические, химические, биологические и микробиологические свойства. Испытание, по возможности, необходимо проводить в промежуточные и последнюю временные точки предлагаемого срока годности препарата, готового к применению, используя остаток препарата в</u>		Учтено.

	контейнере. Испытание должно, насколько возможно, моделировать применение лекарственного препарата на практике, учитывая наполнение контейнера и любые разведения или подготовку перед использованием. Через интервалы времени, сопоставимые с интервалами времени при применении, необходимое количество лекарственного препарата удаляют из упаковки, руководствуясь методами извлечения, которые обычно используют при применении и описывают в инструкции по медицинскому применению или листке-вкладыше. Отбор проб следует проводить в условиях окружающей среды, при которых применяется лекарственный препарат.		
П. 3.47	Во время испытаний лекарственный препарат следует хранить в условиях, указанных в <u>информации о лекарственном препарате инструкции по медицинскому применению и в маркировке упаковки (общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше)</u>. <u>Необходимо контролировать соответствующие физические, химические и микробиологические свойства лекарственного препарата, подверженные изменению при применении. Испытуемые показатели качества должны соответствовать лекарственной форме, однако, ниже представлены примерные показатели качества, которые могут подлежать испытанию:</u> <u>Физические:</u> цвет, прозрачность, целостность, укупорки, механические включения, размер частиц <u>Химические:</u> количественное определение фармацевтической(их) субстанции(й), содержание противомикробного консерванта, антиоксиданта, продуктов деградации, pH <u>Микробиологически:</u> общее число жизнеспособных организмов (total viable count), стерильность В ходе испытаний анализируют свойства лекарственного препарата, подверженные изменениям при хранении: физические (цвет, прозрачность,		Учтено.

	целостность — укупорочной — системы, — механические включения, — размер — частиц); — химические (количественное определение действующих веществ, антимикробных консервантов и антиоксидантов, pH, содержание — продуктов — разложения) — и микробиологические (общее — количество жизнеспособных организмов, стерильность). <u>Аналитические М</u>етодики, используемые <u>при</u> <u>проведении</u> — <u>в</u> — исследования, должны быть валидированы. <u>Необходимо использовать методики, свидетельствующие о стабильности.</u> Результаты испытаний оформляют в виде таблиц или графиков. <u>Необходимо представить полученные по результатам исследования выводы.</u> В случае аномальных результатов (выходящих за пределы спецификации) следует объяснить их наличие. <u>При необходимости и обоснованности следует представить спецификацию на срок годности препарата, готового к применению.</u> <u>Для определения необходимости указания срока годности препарата, готового к применению и дополнительных условий хранения, следует использовать данные о стабильности препарата, готового к применению.</u> Если возможно, испытания должны быть проведены в промежуточных точках контроля и по истечении предлагаемого срока годности (срока хранения), используя оставшееся количество лекарственного препарата в упаковке. Исследования не повторяют на сериях, исследуемых в соответствии с обязательством продолжения изучения стабильности.		
П. 3.48	Редакционная правка.		Учтено.
Название раздела	Редакционная правка.		Учтено.
П. 3.49	Положения данного <u>настоящего</u> раздела применимы <u>распространяются на</u> — <u>стерильные</u> м лекарственные м		Учтено.

	препарат ам для человека <u>медицинского применения, за исключением радиофармацевтических иготавливаемых или модифицируемых <i>ex tempore</i></u> за исключением лекарственных препаратов немедленного применения. Заявителю следует учитывать рекомендации Фармакопеи ЕАЭС относительно периода применения <u>сроков</u> и условий хранения отдельных категорий стерильных лекарственных препаратов после первого вскрытия упаковки. В этом <u>настоящем</u> разделе рассматривается <u>срок между вскрытием контейнера препарата и временем его введения пациенту, продолжительность введения как таковая не учитывается</u> период — применения лекарственного препарата; продолжительность самого процесса введения не учитывается.		
П. 3.50	<u>Поскольку предугадать все возможные условия, при которых препарат будут вскрывать, разводить, восстанавливать, хранить и т.д. затруднительно, пользователь несет ответственность за поддержание качества препарата, вводимого пациенту. В целях содействия пользователю заявитель обязан провести необходимые исследования и указать соответствующие сведения в информации для пользователя (например, общей характеристике лекарственного препарата, листке-вкладыше, маркировке) в соответствии с примерами, указанными ниже в таблице 3.6</u> Производитель несет ответственность за сохранение качества — лекарственного — препарата, — вводимого пациенту, однако достаточно сложно предусмотреть условия вскрытия, разведения, подготовки, хранения и т.д. — лекарственного — препарата. Чтобы помочь потребителю — сохранить — качество — лекарственного — препарата, заявитель должен провести необходимые исследования и предоставить соответствующую информацию — (например, в общей характеристике		Учтено.

	лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, в маркировке, с учетом примеров, приведенных в таблице 3.6).		
Таблица 3.6. ст. 45	Редакционная правка и согласование текста таблицы с требованиями по составлению инструкции по мед применению и общей характеристики ЛП для медицинского применения.		Учтено.
Название раздела	Изменить название раздела.		Отклонено. Раздел согласован на рабочей группе.
П. 3.51	Исследование стабильности лекарственного препарата продолжается после его регистрации. Программа продолжения испытаний должна обеспечивать выявление любых <u>всех</u> изменений стабильности (например, изменение количества продуктов деградации или изменение скорости растворения), связанных <u>с обусловленных</u> изменением системы упаковки (укупорки) , в которой лекарственный препарат реализуется, наблюдение за стабильностью лекарственного препарата на протяжении <u>всего</u> срока годности (срока хранения) и подтверждать, что все дальнейшие серии лекарственного препарата будут соответствовать спецификации при соблюдении условий хранения, указанных в маркировке <u>информации о лекарственном препарате</u> .		Учтено.
П. 3.52	Если нерасфасованный лекарственный препарат долго хранится перед упаковкой и (или) перед доставкой от места производства до места упаковки, необходимо изучить влияние этого фактора на стабильность упакованного лекарственного препарата. Если <u>такие исследования</u> не предусмотрены <u>требуется</u> необходимость таких исследований , то единичного исследования при продолжении испытаний стабильности может быть достаточно. Такие же исследования проводятся и для		Учтено.

	полупродуктов <u>промежуточных</u> <u>продуктов</u> , которые хранятся и используются на протяжении длительного периода.		
П. 3.53	Программа продолжения испытаний на стабильность должна быть описана в протоколе и результаты должны быть представлены в официальном отчете. Протокол программы продолжения испытаний на стабильность должен охватывать весь срок хранения и включать следующие параметры, (но не ограничиваться только ими): i) размеры серий и их номера для каждой дозировки, если применимо; ii) соответствующие физические, химические и биологические методы—исследования<u>аналитические методики</u>; iii) критерии приемлемости; iv) ссылки на методы—исследования<u>аналитические методики</u>; v) описание системы упаковки (-упорки); vi) частоту испытаний; vii) описание условий испытаний (стандартные условия для долгосрочных испытаний, как описано в настоящих Требованиях, и согласующиеся с указаниями по условиям хранения в маркировке—<u>информации о</u> лекарственном<u>а</u> препаратеа); viii) другие подходящие параметры, специфичные для лекарственного препарата. Протокол программы продолжения испытаний на стабильность может отличаться от первоначального, представленного в регистрационном досье, если это обоснованно и отражено в протоколе.		Учтено.
П 3.54	Количество <u>Число</u> серий и частота испытаний должны обеспечивать получение достаточного количества данных, необходимых для анализа. Если не обосновано другое <u>иное</u> , в течение года минимум одна серия		Учтено.

	лекарственного препарата каждой дозировки и в каждой первичной упаковке, если это существенно, должна быть включена в программу изучения стабильности (за исключением случая, если ни одна серия не была произведена за год). Могут применяться выбор крайних величин <u>вариантов</u> и матричное планирование, если это научно обосновано в протоколе.		
П. 3.55	Любая Каждая перед доработка, повторная пере обработка, возврат — <u>регенерация</u> (восстановление) должны быть <u>подлежит</u> рассмотрены <u>расследованию</u> . Дополнительно следует руководствоваться разделом 9.		Учтено.
П. 3.56	Любые Все результаты испытаний, не соответствующие спецификации, или нетипичные тенденции должны быть изучены <u>подлежат</u> <u>расследованию</u> . Любое Каждое подтвержденное «значительное изменение», результаты испытаний, не соответствующие спецификации, или нетипичные тенденции должны быть <u>необходимо</u> немедленно сообщены <u>доводить до</u> производителя лю лекарственного препарата. Возможные воздействия на серии при продаже должны рассматриваться при консультации с соответствующим производителем и уполномоченным органом государства-члена <u>Сеюза</u> . Полученные данные и предварительные выводы по программе; <u>необходимо проанализировать,</u> <u>документировать</u> <u>и</u> <u>сохранить</u> должны быть <u>проанализированы, записаны и сохранены</u> .		Учтено.
Раздел 4	Редакционная правка.		Учтено.
П. 4.1	Испытания на фотостабильность должны быть <u>являются</u> неотъемлемой частью стрессовых испытаний новых АФС и лекарственных препаратов.		Учтено.
П. 4.2	Для доказательства того, что воздействие света не приводит к недопустимым изменениям, следует оценить <u>внутренние</u> свойства фотостабильности, присущие новым АФС и лекарственным препаратам. Как правило, испытания на фотостабильность проводят на одной серии преджкци <u>материала</u> , отобранно го <u>й</u> в		Учтено.

	соответствии с <u>указаниями подразделом «Выбор серий» разделов 2 и 3 нн. 2.9, 2.10. 3.3, 3.4 настоящего документа</u>. Такие исследования необходимо повторять, если были внесены определенные изменения (например, в состав, упаковку). Необходимость повторения таких исследований зависит от свойств фотостабильности, определенных на момент первоначальной подачи заявления на о регистрации и, и от категории внесенного изменения. В <u>настоящем</u> разделе рассматривается получение информации о фотостабильности, необходимой для составления регистрационного досье на новые АФС и соответствующие лекарственные препараты. Требования раздела не касаются фотостабильности лекарственных препаратов <u>после их введения (т.е. в условиях их применения)</u>, а также тех заявлений на регистрацию условий использования, на которые не распространяется положения рассмотренных в разделах 2 и 3. Могут быть <u>Допускается</u> использовать ны альтернативные подходы при условии предоставления научного обоснования.		
П. 4.3	<u>Рекомендуется, чтобы систематизированный подход к испытанию на фотостабильность предусматривал проведение таких исследований (если применимо), как</u> Рекомендуется применять системный подход к испытаниям фотостабильности, который охватывает, если целесообразно, следующие этапы: i) испытания АФС; ii) испытания лекарственного препарата без первичной упаковки; iii) испытания (при необходимости) лекарственного препарата в первичной упаковке; iv) испытания (при необходимости) лекарственного препарата во вторичной упаковке. Объем испытаний АФС или лекарственного препарата должен быть установлен путем оценки того,		Учтено.

	наблюдается или нет допустимое изменение по окончании испытания под воздействием света <u>Объем испытаний лекарственного препарата должен определяться на основании наличия (или отсутствия) приемлемых изменений, возникших в конце испытания влияния света в соответствии с описанием, как описано, представленным в приложении 4.</u>		
П. 4.4	Редакционная правка.		Учтено.
П. 4.5, вариант 1, Вариант 2	...как определено в стандарте ISO 18909:2006. ID65 является эквивалентным стандартом для отраженного дневного освещения внутри помещения. Источник света, <u>испускающий</u> значительную часть излучения которого находится в области менее 320 нм, может быть <u>допускается</u> оснастить <u>цен</u> соответствующим фильтром или фильтрами для устранения этого излучения. Вариант 2 В этом варианте одну и ту же образец-пробу следует подвергнуть воздействию излучения <u>экспозиции</u> : i) лампы с холодной белой флуоресценцией, предназначенной для выработки света, подобной указанной в стандарте ISO 18909:2006;		Учтено.
П. 4.6	Редакционная правка.		Учтено.
Название раздела	Редакционная правка.		Учтено.
П. 4.7	Целью испытаний при <u>на</u> принудительную деградацию является оценка общей фоточувствительности АФС для разработки <u>аналитической методики</u> и (или) выяснения путей <u>деградации АФС</u> . Для валидации аналитических методик, применяемых при этих испытаниях, может быть <u>допускается</u> использовать на <u>саму</u> АФС и (или) ее простые растворы (суспензии). При проведении таких исследований образцы должны находиться в химически инертных и прозрачных контейнерах. Для исследований при принудительной деградации могут быть использованы разные условия воздействия света в		Учтено.

	зависимости от фоточувствительности данной АФС и интенсивности используемых источников света. В целях разработки и валидации методики целесообразно ограничить время воздействия <u>световой экспозиции</u> и завершить исследования, если наблюдается значительная деградация <u>декомпозиция</u> . Для светостойчивых веществ <u>материалов</u> исследования могут быть допущены <u>завершены</u> после получения <u>достижения соответствующего</u> подходящего <u>уровня воздействия экспозиции</u> . Планирование таких экспериментов осуществляется по усмотрению заявителя, но используемые уровни воздействия <u>экспозиции</u> должны быть обоснованы.		
П. 4.8	Как правило, на <u>На стадии разработки, как правило, испытывают одну серию фармацевтической субстанции, затем, если фармацевтическая субстанция однозначно фотостабильна или фотолабильна, параметры фотостабильности необходимо подтвердить а этапе разработки</u> испытаниям подвергается только, одна серия АФС, а затем характеристики фотостабильности должны быть подтверждены на одной серии, выбранной в соответствии с разделами 2 и 3, если АФС является явно устойчивой или неустойчивой к воздействию света. Если результаты подтверждающих исследований неоднозначны сомнительны, то должны быть проведены испытания не менее чем на двух дополнительных сериях. Образцы должны быть выбраны в соответствии с требованиями раздела 2 и 3.		Учтено.
Название раздела	Редакционная правка.		Учтено.
П. 4.9	<u>Необходимо всесторонне учитывать физические свойства испытуемых проб и прилагать усилия (охлаждение и (или) запечатывание контейнеров) для минимизации влияния изменений на их физическое состояние, такие как возгонка, испарение и плавление. Все описанные предосторожности необходимы для обеспечения минимального влияния на экспозицию</u>		Учтено.

	<u>испытуемых проб. Необходимо учитывать и устранять возможные взаимодействия между пробами и любым материалом, используемым в качестве контейнера или для общей защиты проб, если они не требуются для проведения испытания.</u>Необходимо гарантировать, что учтены физические свойства испытуемых образцов. Должны быть приняты 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 предприняты все меры предосторожности, которые необходимы для сведения к минимуму помех, прерывающих воздействию света на испытуемые образцы. Также следует учесть и оценить возможные взаимодействия между образцами и материалами упаковок или материалами, используемыми для общей защиты образцов, если они имеют отношение к проводимым испытаниям.		
П. 4.10	<u>В целях изучения прямой световой экспозиции на пробы твердых фармацевтических субстанций необходимо отобрать достаточное количество материала и поместить его в стеклянную или пластиковую посуду и защитить подходящим прозрачным покрытием, если такое покрытие считается необходимым. Фармацевтическую субстанцию необходимо распределить по контейнеру таким образом, чтобы толщина слоя не превышала 3 мм. Фармацевтические субстанции, представляющие собой жидкости, необходимо поместить в химически инертные прозрачные контейнеры.</u>Прямое требование для образцов твердых АФС состоит в том, что необходимо отобрать соответствующее количество образца, поместить в подходящую стеклянную или пластмассовую чашку и (при необходимости) накрыть подходящей прозрачной крышкой. Твердые АФС		Учтено.

	следует распределить в контейнере слоем, толщина которого, как правило, не превышает 3 мм. Жидкие АФС следует испытывать в химически нейтральных и прозрачных контейнерах.		
Название раздела	Редакционная правка. Далее по тексту образцы.		Отклонено. Редакция обсуждена на рабочей группе.
П.4.11	По окончании воздействия света <u>световой экспозиции</u> необходимо исследовать <u>проанализировать образцы пробы</u> на наличие любых изменений <u>их</u> физических свойств (например, внешнего вида, прозрачности или цвета раствора), а также провести количественное определение АФС и определение продуктов деградации с помощью метода, соответствующим образом валидированного в отношении тех продуктов, образования которых можно ожидать в результате процесса фотохимической деградации.		Учтено. Отклонено. Редакция обсуждена на рабочей группе.
П. 4.12	В случае образцов твердых АФС отбор проб должен обеспечивать использование в отдельных испытаниях репрезентативных образцов. Такой подход при отборе проб применяют и к другим веществам, которые могут быть неоднородны после воздействия света. Для этого, например, проводят гомогенизацию всего образца. Следует проводить анализ подвергнутых воздействию света образцов одновременно с анализом всех защищенных образцов, которые были использованы в <u>В случае твердых фармацевтических субстанций необходимо убедиться в том, что в отдельных испытаниях используется репрезентативная доля пробы. Это же правило (например, гомогенизация всей пробы) справедливо в отношении остальных материалов, которые могут потерять гомогенность после экспозиции. Анализ подвергшейся экспозиции пробы необходимо осуществлять одновременно с защищенными пробами, использовавшимися в качестве темного контроля, если таковой был предусмотрен.</u>		Учтено.

	качестве средств контроля, находящихся в темноте (если они использовались при испытании).		
П. 4.13	Исследования при принудительной деградации должны быть спланированы таким образом, чтобы обеспечить <u>получение сведений, необходимыхую информацию</u> для разработки и валидации <u>аналитических методик</u> и испытаний, используемых для <u>в</u> подтверждающих исследованиях. <u>Такие методики должны обладать способностью различать и обнаруживать продукты фотолитической деградации, образующиеся в ходе подтверждающих исследований</u> Методы испытаний должны обеспечивать деградацию и обнаружение продуктов фотолитической деградации, появляющиеся во время подтверждающих исследований. При оценке результатов этих исследований важно осознавать, что они являются частью стрессовых испытаний и, следовательно, не предназначены для установления качественных и количественных пределов изменений.		Учтено.
П. 4.14	Подтверждающие исследования должны определять меры предосторожности, требуемые при производстве или <u>разработке состава</u> при изготовлении лекарственного препарата, а также необходимость использования <u>светоустойчивой</u> к воздействию света упаковки. <u>Чтобы убедиться, что показатели качества фармацевтической субстанции в момент ее использования укладываются в установленные пределы, при интерпретации результатов подтверждающих исследований в целях определения допустимости возникших вследствие световой экспозиции изменений, необходимо учитывать результаты остальных формализованных исследований стабильности (см. раздел 2, а также документы Союза, посвященные примесям)</u> При оценке результатов подтверждающих исследований в отношении того, является ли изменение вследствие воздействия света приемлемым, важно учитывать результаты других надлежащих исследований стабильности, чтобы		Учтено.

	гарантировать качество АФС в обоснованных пределах во время ее использования.		
П. 4.15.	Как правило, исследования фотостабильности лекарственного препарата следует проводить последовательно, начиная <u>с испытания неупакованного лекарственного препарата</u> е испытаний образца, полностью находящегося под воздействием света, и переходя (при необходимости) к испытаниям лекарственного препарата в первичной упаковке, а затем во вторичной упаковке. Испытания должны проводиться до тех пор, пока не будут получены результаты, доказывающие <u>подтверждающие</u> , что лекарственный препарат адекватно-достаточно защищен от воздействия света. Лекарственный препарат должен подвергаться воздействию света при условиях, описанных в п. 4.6.		Учтено.
П. 4.16	<u>На стадии разработки, как правило, испытывают одну серию лекарственного препарата, затем, если лекарственный препарат однозначно фотостабилен или фотолабилен, параметры фотостабильности необходимо подтвердить на одной серии, выбранной</u> Обычно, на этапе разработки испытаниям подвергается только одна серия лекарственного препарата, а затем свойства фотостабильности должны быть подтверждены еще на одной серии, выбранной в соответствии с разделом 3; если лекарственный препарат является явно устойчивым или неустойчивым к воздействию света. <u>Если результаты подтверждающего исследования сомнительны, необходимо испытать до двух дополнительных серий</u> Если результаты подтверждающих исследований неоднозначны, то должны быть проведены испытания не менее чем на двух дополнительных сериях.		Учтено.
П. 4.17	<u>Испытание некоторых лекарственных препаратов, в отношении которых подтверждена полная непроницаемость для света их первичной упаковки, например, алюминиевые тубы или банки, как правило,</u>		Учтено.

	<u>проводят только на неупакованном лекарственном препарате</u> Если показано, что первичная упаковка, такая как —алюминиевые тубы или банки, полностью непроницаема для света, испытания, как правило, следует проводить только в отношении лекарственного препарата, находящегося под прямым воздействием света.		
П. 4.18	<u>В некоторых случаях необходимо изучить фотостабильность лекарственных препаратов в момент их применения, например, инфузионных жидкостей, кремов для наружного применения и т.д. Объем таких исследований зависит от рекомендаций к применению и определяется заявителем самостоятельно</u> Для подтверждения фотостабильности при применении целесообразно испытывать определенные лекарственные формы, такие, как инфузионные растворы, кремы для применения в дерматологии и др. Устанавливаемый заявителем объем таких испытаний должен зависеть от инструкции по применению и листка-вкладыша и находиться с ними во взаимосвязи.		Учтено.
Название раздела	Редакционная правка. Далее по тексту образцы.		Отклонено. Редакция обсуждена на рабочей группе.
П. 4.19	<u>Необходимо всесторонне учитывать физические свойства испытуемых проб и прилагать усилия (охлаждение и (или) запечатывание контейнеров) для минимизации влияния изменений на их физическое состояние, такие как возгонка, испарение и плавление. Все описанные предосторожности необходимы для обеспечения минимального влияния на экспозицию испытуемых проб. Необходимо учитывать и устранять возможные взаимодействия между пробами и любым материалом, используемым в качестве контейнера или для общей защиты проб, если они не требуются для проведения испытания</u> Необходимо гарантировать, что учтены физические свойства испытуемых образцов.		Учтено.

	Должны быть приняты необходимые меры, такие, например, 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 приняты необходимые меры предосторожности для сведения к минимуму помех, препятствующих облучению испытуемых образцов. Следует учесть и оценить также возможные взаимодействия между образцами и любым материалом, используемым для контейнеров или для общей защиты образца, если они имеют отношение к проводимым испытаниям		
П. 4.20	<u>При испытании проб лекарственного препарата вне их первичной упаковки, по возможности, его необходимо осуществлять способом, аналогичным для фармацевтической субстанции. Пробы необходимо расположить таким образом, чтобы обеспечить максимальную площадь воздействия источника света. Например, таблетки, капсулы и т.д. необходимо разложить в один слой.</u>Если это выполнимо, образцы лекарственного препарата без первичной упаковки следует испытывать в таких же условиях, как и образцы АФС. Образцы следует располагать таким способом, чтобы обеспечить максимальную площадь для воздействия источника света. Например, таблетки, капсулы и др. должны быть размещены в один слой. <u>Если прямая экспозиция невозможна (например, вследствие окисления лекарственного препарата), пробу необходимо поместить в подходящий защитный инертный прозрачный контейнер (например, кварц).</u>Если прямое воздействие света на лекарственный препарат не применимо (например, вследствие окисления лекарственного препарата), образец следует поместить в подходящий защитный инертный прозрачный контейнер (например, кварцевый).		Учтено.

	<u>Если требуется испытание лекарственного препарата в его первичном контейнере или вторичной упаковке, пробы необходимо расположить горизонтально или поперечно к источнику света, в зависимости от того, что обеспечивает наиболее однородную их экспозицию. При испытании контейнеров больших объемов (например, упаковка-диспенсер) допускается определенная подгонка условий испытания.</u> Если необходимо проводить испытание лекарственного препарата в первичной или вторичной упаковке, образцы следует помещать горизонтально или в поперечном направлении по отношению к источнику света, что обеспечивает равномерное воздействие света на образцы. При испытании контейнеров большого объема (например, упаковок, подлежащих впоследствии разделению) может понадобиться некоторая корректировка условий испытаний.		
Название раздела	Редакционная правка. Далее по тексту образцы.		Отклонено. Редакция обсуждена на рабочей группе.
П. 4.21	По окончании воздействия <u>света</u> <u>овой экспозиции</u> необходимо исследовать <u>проанализировать образцы пробы</u> на наличие любых изменений физических свойств, например, внешнего вида, прозрачности или цвета раствора, растворения (распадаемости) для таких лекарственных форм, как капсулы и т.п. Также следует провести количественное определение АФС и определение продуктов деградации с помощью валидированн<u>ых</u> соответствующим образом метод<u>ика</u> в отношении продуктов, образования которых можно ожидать в результате процесса фотохимической деградации.		Учтено.
П. 4.22	<u>При изучении порошков, необходимо убедиться в том, что в отдельных испытаниях используется репрезентативная доля пробы. Испытание твердых лекарственных форм для приема внутрь необходимо</u>		Учтено.

	<u>осуществлять на достаточном количестве лекарственного препарата, например, на 20 таблетках или капсулах. Это же правило (например, гомогенизация или солюбилизация всей пробы) справедливо в отношении остальных материалов, которые могут потерять гомогенность после экспозиции (например, кремы, мази, суспензии и т.д.). Анализ подвергшейся экспозиции пробы необходимо осуществлять одновременно с защищенными пробами, использовавшимися в качестве темного контроля, если таковой был предусмотрен.</u> Отбор проб образцов порошков должен обеспечивать использование в отдельных испытаниях репрезентативных порций. В случае твердых лекарственных форм для приема внутрь испытание следует проводить для подходящего количества образцов, например, для 20 таблеток или капсул. Подобные подходы при отборе проб применяют и к другим образцам, которые могут быть неоднородны после воздействия света. Для этого, например, проводят гомогенизацию или растворение всего образца (например, кремов, мазей, суспензий и т.д.). Анализ подвергнутых воздействию света образцов следует проводить одновременно с анализом любых защищенных от света образцов, которые были не использованы в качестве средств контроля, находящихся в темноте (если они использовались при испытании).		
П. 4.23	<u>В зависимости от степени изменений в целях снижения световой экспозиции могут понадобиться специальные указания в информации о препарате или на упаковке. Чтобы убедиться в том, что показатели качества лекарственного препарата укладываются в предлагаемую спецификацию на срок годности, при интерпретации результатов подтверждающих исследований в целях определения допустимости возникших вследствие световой экспозиции изменений,</u>		Учтено.

	<u>необходимо учитывать результаты остальных формализованных исследований стабильности (см. раздел 3, а также документы Союза, посвященные примесям).</u>В зависимости от степени изменения могут понадобиться специальное покрытие или упаковка, позволяющие ослабить воздействие света. При оценке результатов подтверждающих исследований в отношении того, является ли изменение вследствие воздействия света приемлемым, важно учитывать результаты других надлежащим образом проведенных исследований стабильности, чтобы гарантировать качество лекарственного препарата в соответствии со спецификацией в течение срока хранения	
Название раздела	Испытания на стабильность существующих<u>известных</u> активных фармацевтических субстанций <u>на стабильность</u>	Учтено.
П. 5.1	Изложенные в разделе 2 положения относительно новых АФС применимы к существующим<u>известным</u> АФС. Вместе с тем, в зависимости от наличия и характера информации по стабильности АФС, может быть сокращен объем необходимых для регистрации данных. <u>Настоящий раздел применим к фармацевтическим субстанциям, полученным путем химического синтеза; растительному сырью, и растительным продуктам; и не применимо к радиофармацевтическим препаратам, биологическим/биотехнологическим продуктам.</u> В этом<u>настоящем</u> разделе приведена совокупность данных по изучению стабильности существующих<u>известных</u> АФС. В то же время предусмотрена достаточная гибкость, позволяющая охватить разнообразие различных практических ситуаций, обусловленных определенными научными взглядами и свойствами исследуемого<u>вещества</u><u>оцениваемых материалов</u>. Применимы и другие подходы, если это научно обосновано. Перед проведением исследований составляется	Учтено. Отклонено добавление второго предложения. По согласованному решению Сторон в рабочей группе оно вынесено во Введение.

	программа изучения стабильности АФС, включающая виды планируемых испытаний (стрессовые, ускоренные и долгосрочные), выбор серий, описание системы упаковки—(укупорки), испытываемые характеристики, <u>аналитические</u> методики—испытаний, частоту испытаний, условия хранения.		Учтено.
П. 5.2	Информация о стабильности АФС является неотъемлемой частью систематизированного подхода к оценке <u>ее</u> стабильности. <u>Если</u>Для АФС, не описанных в фармакопейных статьях Фармакопеи Евразийского экономического союза (далее – Фармакопея ЕАЭС), фармакопей государств-членов союза, Европейской Ффармакопеи, требуется—<u>необходимо провести</u> исследования стабильности. <u>Если</u>Для АФС, описанных в фармакопейных статьях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств-членов союза, Европейской фармакопеи, для которых указаны продукты деградации и установлены соответствующие пределы содержания, но не определен период до—<u>проведения</u>—повторных испытаний, приемлемы—<u>возможны</u> два варианта: i) заявитель должен указать, что АФС должна—соответствует<u>овать</u> фармакопейной статье непосредственно перед производством лекарственного препарата. <u>В этом случае исследования стабильности не требуются при условии того, что соответствие фармакопейной статье подтверждено для определенного производителя фармацевтической субстанции</u>В этом случае не требуется проведение исследований стабильности при условии, что доказана пригодность фармакопейной статьи для АФС конкретного производителя; <u>ii)</u> заявитель должен установить период до проведения—повторных испытаний или срок годности (срок хранения) на основании результатов долгосрочных		Учтено.

	испытаний на стабильность. <u>-Фармацевтическими субстанциями растительных лекарственных препаратов являются растительное сырье и растительные продукты. Перед началом использования растительного сырья в производстве растительного продукта (например, перед экстрагированием) необходимо убедиться в том, что оно соответствует спецификации</u>		Отклонено. По данному вопросу будет разработано отдельное руководство.
П. 5.3.	Стрессовые испытания АФС могут помочь идентифицировать вероятные продукты деградации, что, в свою очередь, позволяет установить пути деградации и свойственную молекуле стабильность, а также валидировать <u>способность аналитических методик определять стабильность</u>аналитические методики, используемые для оценки стабильности. <u>Проведение стресс-исследования в отношении растительного сырья и растительных продуктов, как правило, не требуется.</u> Для АФС могут быть применены следующие подходы: i) если АФС описана в фармакопейных статьях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств-членов союза, Европейской фармакопеи и полностью соответствует установленным в ней критериям приемлемости, не требуется приводить данные о продуктах деградации, если они перечислены <u>под заголовками «испытание на чистоту» и (или) «раздел по примесям»</u>в соответствующих разделах этих статей; ii) если АФС не описана в фармакопейных статьях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств-членов союза, Европейской фармакопеи, существуют <u>возможны</u> два варианта: 1) <u>при наличии необходимых данных, опубликованных в литературе, их допускается представить в качестве обоснования путей деградации;</u>если имеются опубликованные в научной литературе данные, то		Учтено.

	можно их предоставить в качестве обоснования путей деградации; -2)) <u>если данные в научной литературе не описаны (включая официальные фармакопеи), необходимо провести стресс-исследование. Результаты таких исследований будут входить в состав досье, подаваемого уполномоченным органам государств-членов Союза</u>если такие данные в научной литературе (включая официальные фармакопеи) отсутствуют, необходимо провести стрессовые испытания. Результаты этих исследований будут составлять неотъемлемую часть информации, предоставляемой уполномоченному органу государства-члена союза. В данной части вводится очень важная концепция стабильности – методики, свидетельствующие о стабильности (определяющие стабильность). Очень важно, чтобы стабильность определялась именно с помощью тех методик, которые свидетельствуют о стабильности. То есть в ходе программы разработки необходимо отобрать именно те методики, которые лучше всего свидетельствуют о стабильности, валидировать именно их и включить в спецификацию. Таким образом, определение (и последующая валидация) методик, свидетельствующих о стабильности – это научный процесс, а не механический выбор любых методик		
П.5.4.	<u>Стресс-исследование, скорее всего, будет проводиться на одной серии фармацевтической субстанции</u>Стрессовые испытания, по возможности, следует проводить на одной серии АФС. Они должны включать исследование влияния на АФС температуры при ее последовательных повышении на 10 °С выше температуры ускоренных испытаний (например, 50 °С, 60 °С т. д.) и влажности, если это целесообразно (например, относительной влажности 75 % и выше), а также окисления и фотолиза. <u>В исследовании также необходимо оценивать подверженность</u>		Учтено.

	<u>фармацевтической субстанции, находящейся в растворе или суспензии, гидролизу в широком диапазоне значений pH</u>Если АФС находится в виде раствора или суспензии, в ходе испытаний следует также определить ее способность к гидролизу в широком диапазоне pH. Неотъемлемой частью стрессовых испытаний должны быть испытания фотостабильности. Стандартные условия испытаний фотостабильности приведены в разделе 4.		Отклонено. Повторение предложений не противоречит требованиям по исследованию стабильности.
П. 5.5	<u>Для установления путей деградации, а также разработки и валидации соответствующих аналитических методик требуется изучение продуктов деградации в стрессовых условиях. Однако если те или иные продукты деградации в долгосрочных и ускоренных условиях хранения не образуются, самостоятельно их исследовать не требуется</u>Изучение продуктов деградации в стрессовых условиях проводится для установления путей деградации, а также для разработки и валидации соответствующих аналитических методик. Однако эти исследования относительно определенных продуктов деградации могут быть необязательны, если показано, что такие продукты деградации не образуются в условиях ускоренных или долгосрочных испытаний.		Учтено.
П. 5.6	<u>данные о стабильности по результатам ускоренных и долгосрочных испытаний, по меньшей мере, двух промышленных серий, произведенных с помощью тех же процесса и технологии производства (синтеза), описанных в части 3.2.S.2 досье. На момент подачи необходимо представить результаты не менее чем 6-месячных долгосрочных и ускоренных испытаний</u>необходимо предоставить информацию по изучению стабильности, основанную на результатах ускоренных и долгосрочных испытаний, по крайней мере, двух промышленных серий, изготовленных с помощью такого же способа производства (того же пути синтеза) и процедуры, которые описаны в		Учтено.

	соответствующей части регистрационного досье. На момент подачи заявки на регистрацию продолжительность долгосрочных и ускоренных испытаний должна составлять как минимум шесть месяцев; <u>ii) данные о стабильности по результатам ускоренных и долгосрочных испытаний, по меньшей мере, трех опытно-промышленных серий, произведенных с помощью тех же процесса и технологии производства (синтеза), описанных в части 3.2.S.2 досье. На момент подачи необходимо представить результаты не менее чем 6-месячных долгосрочных и ускоренных испытаний</u>необходимо предоставить информацию по изучению стабильности, основанную на результатах ускоренных и долгосрочных испытаний, по крайней мере, трех опытно-промышленных серий, изготовленных с помощью такого же способа производства (того же пути синтеза) и процедуры, которые описаны в соответствующей части регистрационного досье. На момент подачи заявки продолжительность долгосрочных и ускоренных испытаний должна составлять как минимум шесть месяцев.		
П. 5.7	<u>Исследования стабильности должны проводиться на АФС, упакованной с использованием такой же или имитирующей такую же систему упаковки (укупорки), которая будет использоваться при хранении и реализации</u>Исследования стабильности следует проводить с использованием АФС, упакованной с помощью системы упаковки (укупорки), которая идентична системе, предложенной для хранения и продаж, или моделирует её.		Учтено.
П. 5.8	<u>Исследования стабильности должны включать в себя изучение таких свойств фармацевтической субстанции, которые подвержены изменениям в ходе хранения и,</u>		Учтено.

	<u>вероятнее всего, будут влиять на качество, безопасность и (или) эффективность. Изучение должно охватывать, если применимо, физические, химические, биологические и микробиологические показатели. Необходимо использовать валидированные аналитические методики, свидетельствующие о стабильности. Необходимость и объем исследований, подлежащих повторению, зависит от результатов валидационных исследований.</u> Исследования стабильности должны охватывать те характеристики АФС, которые подвержены изменениям во время хранения и могут влиять на качество, безопасность и (или) эффективность. По возможности, следует проводить испытания относительно физических, химических, биологических и микробиологических свойств. Необходимо применять валидированные методики испытаний, позволяющие характеризовать стабильность.		
П. 5.9	<u>Критерии приемлемости — это численные пределы, диапазоны и другие критерии описанных определенных испытаний, которые должны включать общие и индивидуальные верхние пределы содержания примесей и продуктов деградации. При выборе общих и индивидуальных верхних пределов содержания примесей и продуктов деградации необходимо руководствоваться соображениями безопасности и (или) эффективности.</u> Критерии приемлемости — это числовые пределы, диапазоны и другие критерии для конкретных испытаний. Они должны включать верхние пределы содержания отдельных примесей и продуктов разложения, а также пределы их суммарного содержания, установленные требованиями по безопасности и (или) эффективности. В отношении АФС, описанных в фармакопейных статьях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств-членов союза, Европейской фармакопеи, <u>испытания необходимо</u>		Учтено.

	<u>проводить в соответствие с такой статьей или используя испытания, перекрестно валидированные с фармакопейными, а также представить обоснование, что все потенциальные примеси (производственные и продукты деградации), возникающие в связи с использованием фактического способа производства (синтеза), контролируются надлежащим образом.</u> испытания следует проводить согласно статье или с помощью метода, который валидирован в сравнении с фармакопейным методом. Следует предоставить обоснование того, что достаточно контролируются все возможные примеси (примеси и продукты деградации, образующиеся в ходе процесса). <u>Спецификации растительного сырья и растительных продуктов описаны в документе Союза, посвященном спецификациям растительного сырья, растительных продуктов и растительных лекарственных препаратов.</u>		
П. 5.10	Указания по частоте испытаний приведены в пп. 2.15 – 2.17 настоящих Требований. <u>При достаточном обосновании частоту испытаний растительного сырья и растительных продуктов, по которым заявитель обладает архивными данными серий, допускается снизить.</u>		Отклонено. Нумерация пунктов не изменилась. Учтено.
П. 5.11	Как правило, оценку АФС следует проводить в условиях хранения (с соответствующими допустимыми отклонениями), которые позволяют исследовать его термическую стабильность и, при необходимости, чувствительность к влаге. <u>Условия хранения и продолжительность исследований должны охватывать хранение, транспортировку и последующее использование.</u> Выбранные условия исследований и продолжительность исследований должны соответствовать условиям и продолжительности хранения, транспортирования и дальнейшего применения.		Учтено.

П. 5.12	На момент подачи заявления оки—на регистрации и продолжительность долгосрочных испытаний для вариантов i) и ii) (см. п. 5.6) должна составлять, как минимум <u>по меньшей мере</u>, шесть месяцев. <u>По запросу уполномоченного органа необходимо представить дополнительные данные, полученные в ходе процедуры регистрации. В целях оценки влияния кратковременных выбегов за пределы заявленных условий хранения (которые возможны при транспортировке) допускается использовать данные, полученные по результатам ускоренного хранения и, если применимо, хранения в промежуточных условиях.</u> Испытания—следует продолжать в течение времени, достаточного для того, чтобы охватить предложенный период до проведения повторных—испытаний.—Дополнительные—данные, собранные—во—время—проведения—экспертизы регистрационного досье, должны быть предоставлены в уполномоченный орган государства-члена союза. Данные ускоренных испытаний и, при необходимости, промежуточных испытаний могут быть использованы для оценки влияния кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке (которые могут возникнуть, например, при транспортировке). Условия хранения при долгосрочных, ускоренных, а также промежуточных испытаниях (при необходимости) для АФС подробно описаны в таблицах 5.1—5.3.		Учтено.
П.5.13	<u>Ниже описаны долгосрочные, ускоренные и, в соответствующих случаях, промежуточные условия хранения фармацевтической субстанции. В отношении фармацевтической субстанции применяются общие правила, если описываемые в последующих подразделах требования ее не затрагивают. При обосновании допускается использовать альтернативные условия хранения.</u> Условия—испытаний—«Общий—случай», приведенные в таблице 5.1, используют в том случае, если к АФС не применяются условия, приведенные в		Учтено.

	<u>таблицах 5.2 и 5.3.</u>		
Таблица 5.1	Редакционная правка.		Учтено.
П. 5.14	<u>Если долгосрочные исследования проведены в условиях 25 ± 2 °C/отн.влажн. 60 ± 5 % и в течение 6-месячного исследования в условиях ускоренного хранения обнаруживается «значимое изменение», необходимо провести дополнительное испытание в промежуточных условиях хранения и сравнить полученные результаты с критериями значимых изменений. В отсутствие обоснования иного исследование в промежуточных условиях хранения должно предусматривать проведение всех испытания. Первоначальное подаваемое досье должно содержать, по меньшей мере, 6-месячные данные хранения из 12-месячного исследования в промежуточных условиях хранения</u> Если в течение шести месяцев ускоренных испытаний наблюдается «значительное изменение» в любой момент времени, то должны проводиться дополнительно промежуточные испытания в рекомендованных условиях испытаний. Результаты должны оцениваться по отношению к критерию «значительное изменение» (это применимо в том случае, если долгосрочные испытания проводятся при температуре (25 ± 2) °C и относительной влажности (60 ± 5) %, и включать все долгосрочные испытания. В документах для регистрации должны быть данные промежуточных испытаний, полученные как минимум в течение шести месяцев из 12 месяцев общей продолжительности исследований.		Учтено.
П. 5.16	Оценку данных, полученных при хранении АФС в холодильнике, следует проводить в соответствии с указаниями пп. 2.33 – 2.38 и раздела 8 за исключением случаев, отдельно оговоренных ниже. <u>Если в период с 3 по 6 месяцы в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, то предлагаемый период повторного испытания должен</u>		Учтено.

	<u>основываться на данных в реальном времени, полученных по результатам долгосрочного хранения</u>Если при ускоренных испытаниях в период с третьего по шестой месяц наблюдается «значительное изменение», предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) должен основываться на данных долгосрочных испытаний, полученных в реальном времени. <u>Если в течение первых трех месяцев в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, то необходимо проанализировать влияние кратковременных выбегов за пределы заявленных условий хранения (например, при транспортировке или разгрузке). Указанный анализ, если применимо, допускается усилить данными последующего изучения одной серии фармацевтической субстанции в течение менее 3 месяцев, но с более высокой, чем обычно, частотой испытаний. Если значимое изменение происходит в течение первых трех месяцев, продолжение испытания фармацевтической субстанции в 6-месячном исследовании не требуется</u>Если при ускоренных испытаниях «значительное изменение» наблюдается в течение первых трех месяцев, то следует всесторонне исследовать влияние кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке (которые могут возникнуть, например, при транспортировке). Это исследование можно подтвердить (если это целесообразно) дополнительными исследованиями одной серии АФС в течение трех месяцев, но с большей частотой проведения испытаний, чем обычно. Считается, что нет необходимости продолжать ускоренные испытания АФС в течение шести месяцев, если в течение первых трех месяцев произошло «значительное изменение».		
Таблица 5.2	Редакционная правка.		Учтено.

Таблица 5.3	Редакционная правка.		Учтено.
П. 5.17	<u>Период повторных испытаний фармацевтических субстанций, подлежащих хранению в морозильнике, устанавливается на основании данных в реальном времени, полученных по результатам хранения в долгосрочных условиях. В отсутствие данных в условиях ускоренного хранения фармацевтических субстанций, подлежащих хранению в морозильнике, в целях изучения влияния кратковременных выбегов за пределы предлагаемых условий хранения (например, при транспортировке или разгрузке) следует испытать одну серию при повышенной температуре (например, при 5 ± 3 °C или 25 ± 2 °C) в течение необходимой продолжительности времени.</u> Для АФС, подлежащих хранению в морозильной камере, период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) устанавливают на основании данных долгосрочных испытаний, полученных в реальном времени. Поскольку соответствуют условия для проведения ускоренных испытаний таких АФС, необходимо провести исследование относительно одной серии при повышенной температуре (например, (5 ± 3) °C или (25 ± 2) °C) в течение соответствующего периода времени, чтобы учесть влияние кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке (например, при транспортировке АФС).		Учтено.
П. 5.18	<u>Программу испытаний на стабильность АФС, которую необходимо хранить при температуре ниже минус 20 °C, составляют в индивидуальном порядке.</u> Программу испытания стабильности АФС, подлежащие хранению при температуре ниже минус 20 °C, составляют в индивидуальном порядке.		Учтено.
П. 5.19	Редакционная правка.		Учтено.
Название раздела	<u>Указания и маркировка (или указания в маркировке)</u> Указания по маркировке		Учтено.

П. 5.22	Предлагается удалить раздел.		Отклонено. Редакция обсуждена на рабочей группе
П. 6	Испытания на стабильность лекарственных препаратов, изготовленных <u>произведенных</u> из существующих <u>известных</u> активных фармацевтических субстанций, <u>на стабильность</u>		Учтено.
П. 6.1	и лекарственно й <u>го</u> препарата <u>формы</u> . <u>аналитические</u> методики испытаний		Учтено.
П. 6.1.1	Добавлен п. 6.1.1. <u>Испытания на фотостабильность</u> <u>6.1.1. Испытания на фотостабильность, если они показаны, следует проводить, по меньшей мере, на одной основной серии лекарственного препарата. Стандартные условия испытания на фотостабильность описаны в разделе 4 настоящего документа.</u>		Учтено.
П. 6.2	На момент подачи заявления на <u>о</u> регистрации и необходимо пред оставить данные исследований стабильности для серий с таким же составом и в той же лекарственной форме, как и планируемый для реализации на рынке лекарственный препарат, в такой же системе упаковки (укупорки) , в которой этот лекарственный препарат поступит на рынок. Допустимы два варианта: i) <u>в случае стандартных</u> относительно обычных лекарственных форм (например, твердые лекарственные формы с стандартным (немедленным) высвобождением, растворы), и АФС, в которых известно, что они являются стабильны <u>ми</u> , допускается пред оставление информации о стабильности, <u>по меньшей мере, для двух первичных основных</u> опытно-промышленных серий; ii) относительно обычных <u>в случае критических</u> лекарственных форм или <u>нестабильности</u> АФС, в которых известно, что они нестабильны, необходимо пред оставить информацию о стабильности для <u>трех</u>		Учтено.

	первичных <u>основных</u> серий. Две из трех серий должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья серия может быть меньшей. <u>Производственный процесс, используемый для изготовления основных серий, должен имитировать таковой, используемый для изготовления промышленных серий, и обеспечивать производство лекарственного препарата такого же качества и соответствующего той же спецификации, что и представленные для продажи.</u> Производство первичных серий должно моделировать производство промышленных серий и обеспечивать получение продукции такого же качества и соответствовать той же спецификации, что и серии, поступающие на рынок. Серии лекарственного препарата, если возможно, необходимо производить с использованием разных серий АФС. Исследование стабильности должно быть представлено для каждой индивидуальной дозировки лекарственной формы, типа и размера <u>вместимости</u> упаковки лекарственного препарата, за исключением случаев, когда применяют выбор крайних значений <u>вариантов</u> или матричных ее планирование <u>метод</u>. <u>Допускается представлять иные вспомогательные данные.</u>		
П. 6.6	Редакционная правка.		Учтено.
П. 6.7.	Предлагается удалить.		Отклонено. Обсуждено на заседании рабочей группы.
П. 6.8.	Целесообразно исключить. Отсутствует в оригинале. Данные противоречивы и могут усугублять положение разработчиков и производителей, давая экспертам и уполномоченным органам необоснованные аргументы для выставления замечаний.		Учтено.
П. 6.9.	Целесообразно исключить. Отсутствует в оригинале. Данные противоречивы и могут усугублять положение разработчиков и производителей, давая экспертам и		Учтено.

	уполномоченным органам необоснованные аргументы для выставления замечаний.		
П. 6.10	На момент подачи заявления оки на регистрацию ию продолжительность долгосрочных испытаний должна составлять, как минимум <u>по меньшей мере</u>, шесть месяцев для варианта i) или 12 месяцев для варианта ii) (см. п. 6.2). Испытания следует продолжать в течение времени, достаточного для того, чтобы охватить предложенный срок годности (срок хранения). Дополнительные данные, собранные в течение периода регистрации, должны быть представлены уполномоченному органу государства-члена <u>Союза</u>. <u>Для оценки влияния кратковременных выбегов за пределы заявленных условий хранения (которые возможны при транспортировке) допускается использовать данные, полученные по результатам ускоренного хранения и, если применимо, хранения в промежуточных условиях. Данные, полученные при ускоренных и, если необходимо, при промежуточных испытаниях, могут быть использованы для оценки кратковременных отклонений от указанных в маркировке условий хранения (это может произойти при транспортировке).</u> <u>Ниже описаны долгосрочные, ускоренные и, в соответствующих случаях, промежуточные условия хранения лекарственного препарата. В отношении лекарственного препарата применяются общие правила, если описываемые в последующих подразделах требования его не затрагивают. При обосновании допускается использовать альтернативные условия хранения.</u> Условия хранения лекарственных препаратов при долгосрочных, ускоренных и, если необходимо, промежуточных испытаниях приведены в таблицах 6.1–6.5.		Учтено.
Таблица 6.1	Редакционная правка.		Учтено.
П. 6.11	Редакционная правка.		Учтено.

П. 6.12	<u>Если долгосрочные исследования проводятся при 25±2 °С/отн.влажн. 60±5 % и в течение 6-месячного исследования в условиях ускоренного хранения обнаруживается «значимое изменение», необходимо провести дополнительное испытание в промежуточных условиях хранения и сравнить полученные результаты с критериями значимых изменений. Первоначальное досье должно содержать данные о не менее чем 6-месячном сроке хранения из 12-месячного исследования в промежуточных условиях хранения.</u> Если в течение шести месяцев ускоренных испытаний происходит «значительное изменение» в любой момент времени, то должны проводиться дополнительно промежуточные испытания в рекомендованных условиях испытаний. Результаты должны оцениваться по отношению к критерию «значительное изменение» (это применимо в том случае, если долгосрочные испытания проводятся при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности (60 ± 5) %), и включать все исследования долгосрочных испытаний. В документах для регистрации должны быть данные промежуточных испытаний, полученные минимум за шесть месяцев из 12 месяцев общей продолжительности исследований.		Учтено.
П. 6.14	<u>Для лекарственных препаратов на водной основе, упакованных в полупроницаемые контейнеры, должна оцениваться возможность потери воды дополнительно к оценке физической, химической, биологической и микробиологической стабильности. Эта оценка должна проводиться в условиях низкой относительной влажности, как описано в таблице 6.2. Необходимо подтвердить, что лекарственные препараты на водной основе, хранящиеся в полупроницаемых контейнерах, способны выдерживать условия с низкой относительной влажностью.</u> Для лекарственных препаратов на водной основе, упакованных в полупроницаемые контейнеры, должна оцениваться возможность потери воды		Учтено.

	дополнительно к оценке физической, химической, биологической и микробиологической стабильности. Эта оценка должна проводиться в условиях низкой относительной влажности, как описано в таблице 6.2. Нужно продемонстрировать, что лекарственный препарат на водной основе, хранящийся в полупроницаемых контейнерах, может выдерживать условия с низкой относительной влажностью. <u>В отношении безводных лекарственных препаратов, в которых используются растворители, допускается разработать и представить к рассмотрению иные сопоставимые подходы.</u> Могут быть разработаны и описаны другие сопоставимые подходы для лекарственных препаратов на основе неводных растворителей.		
П. 6.15	Редакционная правка.		Учтено.
П. 6.16 – 6.21	Предлагается использовать одинаковой стиль изложения текста как это сделано в разделе 3.		Отклонено как не существенное.
Таблица 6.4			
П. 6.22	<u>Если лекарственный препарат упакован в полупроницаемый контейнер, то в целях оценки степени усушки необходимо представить соответствующие данные.</u> Если лекарственный препарат упакован в полупроницаемый контейнер, то необходимо предоставить информацию о потере воды.		Учтено.
П. 6.23	Предлагается использовать одинаковой стиль изложения текста как это сделано в разделе 3.		Отклонено как не существенное.
Таблица 6.5	Редакционная правка		Учтено.
П. 6.24	<u>Срок годности лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильнике, устанавливается на основании данных в реальном времени, полученных по результатам хранения в долгосрочных условиях. В отсутствие результатов исследования в условиях ускоренного хранения лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильнике, в целях</u>		Учтено.

	<u>изучения влияния кратковременных выбегов за пределы предлагаемых условий хранения следует изучить одну серию при повышенной температуре (например, при 5 ± 3 °C или 25 ± 2 °C) в течение необходимой продолжительности времени</u> Для лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, установление срока годности (срока хранения) должно основываться на данных, полученных в условиях долгосрочных испытаний. В этом случае отсутствуют ускоренные испытания, и для оценки последствий кратковременных отклонений условий хранения от условий, указанных в маркировке (например, при транспортировке), анализируют одну серию в условиях повышенной температуры (например, (5 ± 3) °C или (25 ± 2) °C или (30 ± 2) °C) в течение подходящего периода.		
П. 6.25	<u>Лекарственные препараты, подлежащие хранению при температуре ниже -20 °C, необходимо рассматривать в индивидуальном порядке</u> Испытания лекарственных препаратов, подлежащих хранению при температуре ниже минус 20 °C, нужно рассматривать в индивидуальном порядке.		Учено.
Название раздела	Редакционная правка.		Учено.
Название раздела.	Согласовать название раздела с разделом 3.		Учено.
П. 6.30	Приделается удалить раздел в связи с удалением его в разделе 3.		Отклонено. Аналогичный раздел сохранен в разделе 3.
П. 7	Математическое планирование испытаний <u>и на</u> и <u>стабильность</u> и . Выбор крайних <u>значений вариантов</u> и <u>матричный</u> ее <u>планирование метод</u> для <u>изучения стабильности при испытании</u> новых <u>АФС и</u> лекарственных препаратов на стабильность		Учено.
П. 7.1	В настоящем разделе содержатся рекомендации по <u>проведению исследования крайних вариантов и применения матричного метода</u> применению выбора крайних значений и матричного планирования для		Учено.

	исследований стабильности, проводимых в соответствии с принципами, изложенными в разделах 2 и 3. Настоящий раздел представляет собой руководство по составлению планов исследований стабильности, включающих выбор крайних значений<u>вариантов</u> и матричный<u>ое</u> планирование<u>метод</u>. В нем описаны <u>частные принципы для ситуаций, при которых допускается использование таких методов. В качестве иллюстрации приведены примеры, не являющиеся, тем не менее, во всех случаях единственными или наиболее правильными вариантам</u>В нем определены специальные принципы относительно случаев, когда можно применять выбор крайних значений и матричное планирование. Представленные примеры планов носят иллюстративный характер и не должны рассматриваться как единственно возможные или наиболее подходящие для всех случаев.		
Название раздела	Редакционная правка.		Учтено.
П. 7.2	Перед обоснованием плана сокращенных исследований необходимо оценить и подтвердить определенные предположения. <u>Необходимо учитывать потенциальный риск получения более короткого периода повторных испытаний или срока годности вследствие недостаточности данных, чем по результатам полных исследований</u>Следует учесть потенциальный риск — установить меньший период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), чем они могли бы быть установлены при проведении полных исследований, вследствие меньшего количества собранных данных		Учтено.
П. 7.3	<u>В ходе проведения сокращенных исследований при достаточном обосновании допускается переход на полные испытания или менее сокращенные исследования при условии соблюдения принципов проведения последних. При этом в целях учета увеличения размера выборки вследствие</u>		Учтено.

	<u>осуществленного перехода, при необходимости, в статистический анализ следует внести коррективы. Осуществив переход, полное или менее сокращенное испытания проводятся во всех оставшихся временных точках исследования стабильности.</u> Во время испытаний по плану сокращенных исследований может быть рассмотрена возможность перехода к плану полных исследований или к плану менее сокращенных исследований, если приведено соответствующее обоснование и соблюдены принципы составления планов полных и сокращенных исследований. Однако при применении статистического анализа следует внести надлежащие корректировки, чтобы учесть увеличение размера выборки в результате такого перехода. Как только происходит изменение плана исследований стабильности, в оставшихся точках контроля необходимо проводить испытания по плану полных или менее сокращенных исследований.		
П. 7.4	<u>Сокращенные планы допускается использовать в формализованном исследовании стабильности большинства видов лекарственных препаратов, однако при изучении некоторых сложных систем доставки лекарственного препарата, в которых высоко количество потенциальных взаимодействий между лекарственным препаратом и компонентами такой системы, требуется дополнительное обоснование. В отношении фармацевтических субстанций матричный метод представляет ограниченную полезность, а исследование крайних вариантов вовсе не применимо.</u> Планы сокращенных исследований могут применяться при официальных исследованиях стабильности большинства типов лекарственных препаратов, хотя для некоторых сложных систем доставки лекарственного препарата с большим количеством потенциальных взаимодействий «лекарственное средство — устройство доставки» должно быть представлено дополнительное		Учтено.

	обоснование. При исследованиях АФС матричное планирование имеет ограниченную пользу, а группирование вообще не применимо. <u>Возможность проведения исследований крайних вариантов или применения матричного метода зависит от нижеописанных условий. Необходимо обосновать использование сокращенных планов. В определенных случаях описанные в настоящем документе положения являются достаточным обоснованием, в других — требуются дополнительные обоснования. Способ и объем представляемых обоснований в каждом отдельно взятом случае зависит от имеющихся подтверждающих данных. При использовании матричного метода необходимо учитывать вариабельность данных и стабильность лекарственного препарата, описанных в подтверждающих данных.</u> Использование — выбора крайних значений и матричного планирования зависит от обстоятельств, которые подробно рассмотрены ниже. Применение любого плана сокращенных исследований должно быть обосновано. В определенных случаях достаточным обоснованием являются условия, описанные в настоящем разделе, в то время как в других случаях должно быть приведено дополнительное обоснование. Вид и уровень обоснования в каждом из этих случаев будут зависеть от имеющихся данных, дополнительно подтверждающих стабильность. Если применяется матричное планирование, следует учесть вариабельность данных и стабильность лекарственного препарата, установленную при помощи таких дополнительных данных		
П. 7.5	<u>В основе исследования крайних вариантов или матричного метода лежат разные принципы. В связи с этим, требуются тщательный анализ и научное обоснование, если в одном плане планируется использовать оба этих метода.</u> Выбор крайних значений и матричное планирование — это планы сокращенных		Учтено.

	исследований, основанные на разных принципах. Следовательно, совместному применению выбора крайних значений и матричного планирования в одном плане, должен предшествовать серьезный анализ и научное обоснование.		
Название раздела	Редакционная правка.		Учтено.
П. 7.6	Выбор <u>Исследование</u> крайних значений <u>вариантов</u> (согласно определению, приведенному в разделе 1), предусматривает <u>такой план изучения стабильности, при котором во всех временных точках по полному плану испытываются лишь пробы с крайними (предельными) вариантами факторов (например, дозировки, вместимость контейнера и (или) номинальный объем). Такой план предполагает, что стабильность всех промежуточных вариантов соответствует стабильности испытанных крайних вариантов</u> е <u>оставление плана исследований стабильности таким образом, что не испытывают образцы только с крайними значениями в ряду определенного фактора (например, дозировки, размера упаковки и (или) наполнения) во всех тех точках контроля, что и при проведении полных исследований. План предполагает, что стабильность образцов с промежуточными значениями в ряду определенного фактора приравнивается к стабильности образцов с крайними значениями.</u> <u>Проведение исследования крайних вариантов не допускается, если невозможно подтвердить, что дозировки, вместимости контейнеров и (или) номинальные объемы, отобранные для исследования, представляют собой крайние варианты</u> Применение <u>плана, предусматривающего выбор крайних значений, считается нецелесообразным, если нельзя показать, что значения дозировки или размеры упаковки и (или) объемы наполнения, выбранные для испытаний, являются действительно крайними.</u>		Учтено.

Название раздела	Редакционная правка.		Учтено.
П. 7.7	<u>Исследуемые факторы — это переменные (например, дозировка, вместимость контейнера и (или) номинальный объем), подлежащие оценке в плане исследования в силу их влияния на стабильность препарата</u>Факторы выбора крайних значений — это переменные факторы (например, дозировка, размер упаковки и (или) объем наполнения), влияние которых на стабильность лекарственного препарата должно быть оценено согласно плану исследований		Учтено.
П. 7.8	<u>Исследование крайних вариантов допускается в отношении нескольких дозировок, идентичных или близких по составу</u>Выбор крайних значений может применяться при исследованиях лекарственных препаратов с разной дозировкой, но имеющих одинаковый или очень сходный состав. Примерами могут служить: i) <u>капсулы с разными дозировками, различающиеся по массе их содержимого, имеющего один и тот же состав</u>капсулы с разной дозировкой, изготовленные путем заполнения оболочек одной и той же смесью порошков, содержимое которых имеет разную массу; ii) <u>таблетки с разными дозировками, различающиеся по массе исходного гранулята</u>таблетки с разной дозировкой, изготовленные путем прессования разных количеств одного и того же гранулята; iii) <u>растворы для приема внутрь с разными дозировками, лишь незначительно различающиеся по составу (например, за счет красителей или ароматизаторов)</u>растворы для приема внутрь с разной дозировкой, состав которых незначительно отличается только использованными вспомогательными веществами (например, красителями, ароматизаторами) и др. При наличии обоснования выбор крайних		Учтено.

	значений можно применять при исследованиях лекарственных препаратов с разной дозировкой, в составе которых изменяется соотношение количества АФС и вспомогательных веществ. Такое обоснование может включать демонстрацию сравнимых профилей стабильности, полученных для серий лекарственного препарата с разными значениями дозировки, которые использовали для клинических испытаний и при фармацевтической разработке<u>При обосновании исследование крайних вариантов допускается проводить в отношении нескольких дозировок, отличающихся за счет относительного изменения содержания фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ по отношению друг другу. Обоснованием можно считать сопоставимый профиль стабильности различных дозировок серий, использованных в клинических исследованиях или серий, полученных на стадии разработки.</u> Если в разных дозировках были использованы различные вспомогательные вещества, проведение исследования крайних вариантов, как правило, не допустимо<u>Как правило, выбор крайних значений не следует применять в случае использования разных вспомогательных веществ в лекарственных препаратах с разной дозировкой</u>		
Название раздела	Редакционная правка.		Учтено.
П. 7.9	<u>Исследование крайних вариантов допустимо в случае одинаковой системы контейнер/укупорка, если при прочих равных условиях имеются различия во вместимости контейнера или номинальном объеме. Вместе с тем, если планируется проведение исследования при различиях как по вместимости контейнера, так и номинальному объему, нельзя принимать за крайние варианты наибольшую и наименьшую вместимость контейнера всех конфигураций упаковки. Необходимо тщательно</u>		Учтено.

подбирать крайние варианты, осуществляя сравнение различных параметров системы контейнер/упорка, способных повлиять на стабильность лекарственного препарата. К таким параметрам относятся: толщина стенки контейнера, конфигурация укупорки, отношение площади контейнера к его объему, отношение свободного пространства (headspace) к объему, степень проницаемости для паров воды или кислорода на единицу лекарственной формы или номинальный объем.

~~Выбор крайних значений можно применять при исследованиях, в которых испытания проводятся для одной и той же системы упаковки (упорки), при условии: если один фактор (размер контейнера или объем наполнения) варьирует, а второй остается неизменным. При рассмотрении применения выбора крайних значений, когда размер и объем наполнения контейнера варьируют, нельзя утверждать, что максимальный и минимальный размеры контейнера являются крайними значениями фактора для всех конфигураций упаковки. Необходимо, чтобы предельные значения факторов были выбраны путем сравнения различных факторов системы упаковки (упорки), которые могут оказать влияние на стабильность лекарственного препарата. К таким факторам в зависимости от ситуации относятся: толщина стенок контейнера, геометрия укупорочного элемента, отношение площади поверхности к объему, отношение свободного пространства к объему, проницаемость для водяных паров или кислорода в расчете на единицу лекарственной формы или на объем наполнения единицы продукции.~~

При достаточном обосновании исследование крайних вариантов допускается в отношении одного и того же контейнера с различными вариантами укупорки. Обоснованием можно считать анализ относительной степени проницаемости систем контейнер/упорка,

	<u>включенных в исследование крайних вариантов</u> При наличии обоснования выбор крайних значений может применяться при исследованиях лекарственных препаратов с одинаковой упаковкой, но разными укрупнительными элементами. Обоснование может заключаться в рассмотрении относительной проницаемости систем упаковки (укрупки), которые подлежат выбору крайних значений.		
Название раздела	Редакционная правка.		Учтено.
П. 7.10	<u>Если после начала исследований один из крайних вариантов более не планируется выводить на рынок, то исследование допускается продолжить, чтобы обосновать стабильность промежуточных вариантов. При этом необходимо взять на себя обязательство о проведении исследований стабильности крайних вариантов, выпускаемых на рынок, на пострегистрационном этапе</u> Если после начала исследований лекарственный препарат с одним из предельных значений фактора больше не планируется для размещения на рынке, исследования по плану продолжают, чтобы подтвердить стабильность лекарственных препаратов с промежуточными значениями этого фактора. Следует взять обязательство продолжать исследования стабильности относительно зарегистрированных лекарственных препаратов с крайними значениями этого фактора.		Учтено.
П. 7.11	<u>До начала исследования крайних вариантов необходимо оценить его влияние на период повторных испытаний и срок годности. Если стабильность крайних вариантов различается между собой, то промежуточные варианты признаются не более стабильными, чем наименее стабильный крайний вариант (т.е. срок годности промежуточных вариантов не должен превышать таковой наименее стабильного крайнего варианта)</u> До начала исследований по плану, предусматривающему выбор крайних значений, следует оценить, какие		Учтено.

	последствия это будет иметь для установления срока годности (срока хранения). Если будет установлено, что стабильность лекарственных препаратов с крайними значениями фактора различна, то срок годности (срок хранения) для лекарственных препаратов с промежуточными значениями фактора не должен превышать срока годности (срока хранения) наименее стабильного лекарственного препарата с крайними значениями фактора.		
П. 7.12	В таблице 7.1 приведен пример плана <u>исследования крайних вариантов</u>. Он основывается на лекарственном препарате, представленном в трех дозировках и трех вместимостях контейнеров. В рассматриваемом примере необходимо подтвердить, что вместимости контейнеров из полиэтилена высокой плотности объемами 15 и 500 мл действительно представляют крайние варианты. <u>Серии каждой выбранной комбинации факторов необходимо испытать во всех временных точках, как и в случае полного плана, предусматривающего выбор крайних значений.</u> Он касается лекарственного препарата с тремя значениями дозировки (50, 75 и 100 мг) и контейнерами трех размеров (15, 100 и 500 мл). В данном примере должно быть показано, что контейнеры из полиэтилена высокой плотности вместимостью 15 и 500 мл действительно представляют крайние значения фактора. Серии для каждой выбранной комбинации должны пройти испытания в каждой точке контроля, как предусмотрено в плане полных исследований.		Учено.
Таблица 7.1.	Редакционная правка		Учено.
П. 7.13	Матричное планирование (согласно определению, приведенному в разделе 1) – это <u>такой метод исследования стабильности, при котором в определенный момент времени испытаниям подвергается только подгруппа из общего числа проб всех комбинаций факторов. В очередной момент времени испытывается другая подгруппа проб всех</u>		Учено.

комбинаций факторов. Метод предполагает, что стабильность каждой подгруппы испытуемых проб отражает стабильность всех проб в данный момент времени. К различиям проб одного и того же лекарственного препарата, к примеру, относятся: охват (covering) разных серий, разных дозировок, разных вместимостей одной и той же системы контейнер-укупорка и, возможно, в ряде случаев, разных систем контейнер-укупорка~~разработка плана исследований~~ стабильности таким образом, что в определенной точке контроля отбирают и испытывают только часть общего количества возможных образцов для всех комбинаций значений факторов. В следующей точке контроля следует испытывать другой комплект образцов из общего количества для всех комбинаций значений факторов. План предполагает, что стабильность испытанных образцов приравнивается к стабильности всех образцов в данный момент времени. Должны быть указаны отличия в образцах для одного и того же лекарственного препарата, например, отличия, связанные с разными сериями, разной дозировкой, разным размером системы упаковки (укупорки) одинакового типа и, возможно, в некоторых случаях с разными системами упаковки (укупорки).

Если система вторичной упаковки вносит вклад в стабильность лекарственного препарата, то матричный метод может применяться в отношении таких систем~~Если стабильность лекарственного препарата зависит от вторичной упаковки, то матричное планирование можно осуществлять параллельно для всех систем упаковки (укупорки).~~

Каждое условие хранения необходимо изучать путем отдельного матричного метода. Матричный метод не должен применяться между различными испытуемыми показателями. Вместе с тем, при достаточном обосновании в отношении различных испытуемых

	<u>показателей допускается использование альтернативных матричных методов</u> Каждое условие хранения должно подвергаться обработке отдельно по своему еобетвенному плану, предусматривающему использование матриц. Матричное планирование не еледует применять для всех испытываемых факторов. Однако при наличии обоснования для различных испытываемых факторов могут применяться альтернативные планы, предусматривающие использование матриц.		
Название раздела	Редакционная правка.		Учтено.
П. 7.14	<u>Применение матричного метода допускается в отношении нескольких дозировок, идентичных или близких по составам</u>Матричное планирование может применяться при исследованиях лекарственных препаратов с разной дозировкой, но одинаковым или очень сходным составом. Примерами могут служить: i) <u>капсулы с разными дозировками, различающиеся по массе их содержимого, имеющего один и тот же состав</u>капсулы с разной дозировкой, изготовленные путем заполнения оболочек одной и той же смесью порошков, содержимое которых имеет разную массу; ii) <u>таблетки с разными дозировками, различающиеся по массе исходного гранулята</u>таблетки с разной дозировкой, изготовленные путем прессования разных количеств одного и того же гранулята; iii) <u>растворы для приема внутрь с разными дозировками, лишь незначительно различающиеся по составу (например, за счет красителей или ароматизаторов)</u>растворы для приема внутрь с разной дозировкой, состав которых незначительно отличается только использованными вспомогательными веществами (например, красителями, ароматизаторами) и др.		Учтено.

Другими примерами факторов матричного планирования являются серии лекарственного препарата, изготовленные с использованием одного и того же процесса и оборудования, а также размеры контейнеров и (или) объем наполнения для одной и той же системы упаковки (укупорки). Примерами других исследуемых факторов, в отношении которых допускается использовать матричный метод, являются серии, произведенные одним и тем же способом на одном и том же оборудовании, и вместимости контейнеров и (или) номинальные объемы при одной и той же системе контейнер-укупорка.

При обосновании использования матричного метода допускается в отношении нескольких дозировок, отличающихся за счет относительного изменения содержания фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ по отношению друг другу, при разных вспомогательных веществах или системах контейнер/укупорка. Основанием, как правило, служат подтверждающие данные. Например, использование матричного метода в отношении разных укупорок или систем контейнер/укупорка допускается при наличии данных об относительной скорости передачи влаги/пара или аналогичной защиты от света. В качестве альтернативы допускается представить данные, подтверждающие то, что кислород, влага и свет не оказывают влияния на лекарственный препарат.

~~При наличии обоснования, матричное планирование может применяться, например, при исследованиях лекарственных препаратов с различной дозировкой, в составе которых изменяется соотношение количества АФС и вспомогательных веществ, либо используются разные вспомогательные вещества, а также лекарственных препаратов с различной дозировкой, которые упакованы с использованием разных систем упаковки (укупорки). Как правило, обоснование должно~~

	базироваться на данных, дополнительно подтверждающих стабильность. Например, если матричное планирование применяется относительно двух различных укрупненных элементов или систем упаковки (укрупки), с помощью данных, дополнительно подтверждающих стабильность, необходимо представить значения относительного уровня переноса влаги или доказать одинаковое защитное действие от влияния света. В качестве альтернативы могут быть представлены данные, дополнительно подтверждающие стабильность, свидетельствующие об отсутствии влияния на лекарственный препарат кислорода, влаги или света.		
Название раздела	Редакционная правка.		Учтено.
П. 7.15	<u>Матричный метод должен быть максимально сбалансирован таким образом, чтобы каждая комбинация факторов до подачи дозы на протяжении необходимого срока исследования и в последней временной точке испытывалась в равной мере. Вместе с тем, учитывая рекомендации о проведении полных испытаний в определенные временные точки (описаны ниже), достичь полного баланса в плане, в котором временные точки включены в матрицу, будет затруднительно.</u> Матричное планирование, насколько возможно, должно быть сбалансировано таким образом, чтобы испытания образцов для любой комбинации факторов были проведены в одинаковом объеме в течение всей установленной продолжительности исследования и в конечной временной точке контроля перед подачей заявления на регистрацию. Однако поскольку проводить полный комплекс испытаний рекомендуется только в определенных временных точках контроля (как описано ниже), может быть трудным достичь полного сбалансирования в плане, который предусматривает матричное планирование относительно временных точек контроля.		Учтено.

В плане с включенными в матрицу временными точками все выбранные комбинации факторов необходимо испытать в первую и последнюю временные точки, тогда как в промежуточные — испытанию будут подлежать только определенные доли комбинаций. Если до регистрации полные долгосрочные данные на предлагаемый срок годности будут отсутствовать, то, помимо прочего, все выбранные комбинации серий, дозировок, вместимостей контейнеров и номинальных объемов необходимо проанализировать по истечении 12 месяцев или в последнюю временную точку перед подачей досье. В дополнение к этому, в отношении каждой выбранной комбинации должны быть доступны данные, по меньшей мере, о трех временных точках, включая начальную, за первые 12 месяцев исследования. При использовании матричного метода в исследованиях ускоренного и промежуточного хранения, необходимо всецело убедиться в том, что анализ всех выбранных комбинаций факторов проводился не менее чем в трех временных точках, включая первую и последнюю. Если одна из дозировок или вместимостей контейнера и (или) один из номинальных объемов, в отношении которых применяется матричный метод, более не предполагается выпускать на рынок, исследование их стабильности допускается продолжить, чтобы обосновать стабильность других дозировок, вместимостей контейнера и (или) номинальных объемов.

~~При использовании матричного планирования относительно временных точек контроля следует предусмотреть, чтобы в начальной и конечной точках контроля были испытаны образцы, соответствующие всем комбинациям выбранных факторов, а в промежуточных точках контроля были испытаны образцы только с определенными наборами выбранных комбинаций факторов.~~

~~Если на момент представления регистрационного досье~~

	отсутствуют данные полных долгосрочных испытаний в течение предложенного срока годности (срока хранения), то перед его подачей образцы со всеми комбинациями факторов, таких как серия, дозировка, размер контейнера и объем наполнения (наряду с другими показателями), должны быть испытаны на момент истечения срока 12 месяцев или на последний исследованный период времени. Кроме того, для образцов каждой выбранной комбинации факторов должны быть представлены данные, полученные при испытаниях как минимум в трех точках контроля на протяжении первых 12 месяцев исследования, включая контроль в начале испытаний. При матричном планировании для ускоренных или промежуточных испытаний необходимо гарантировать проведение испытаний образцов всех выбранных комбинаций факторов как минимум в трех точках контроля, включая контроль в начале и при завершении исследований. Если применяется матричное планирование и лекарственный препарат с одним из значений дозировки или с одним из размеров контейнера и (или) объемов наполнения больше не планируется для размещения на рынке, то могут быть продолжены испытания стабильности относительно лекарственного препарата такой дозировки, размером контейнера и (или) объемом наполнения. Полученные данные могут использоваться для подтверждения стабильности лекарственного препарата с другими значениями дозировки или размерами контейнера и (или) другим объемом наполнения, которые предусмотрены в плане^a.		
П. 7.16	<u>В таблицах 7.2 и 7.3 представлены примеры планов с применением матричного метода к временным точкам в отношении двух дозровок (S1 и S2). Понятиями «сокращение наполовину» и «сокращение на треть» обозначается степень сокращения по отношению к полному плану. Например, при «сокращении</u>		Учтено.

наполовину» из полного плана исключается каждая вторая временная точка, при «сокращении на одну треть» — каждая третья. Вследствие полного испытания всех комбинаций факторов в некоторых временных точках (см. раздел 2.4.2) в примерах, представленных в таблицах 7.2 и 7.3, величина сокращений меньше чем половина и одна треть. Указанные примеры предусматривают полное испытание в первой, последней точках и точке, соответствующей 12 месяцам. В связи с этим, итоговое сокращение меньше половины (15/48, а не 24/48) и одной трети (10/48, а не 16/48) соответственно.

~~Примеры — матричного — планирования точек контроля для лекарственного препарата с двумя значениями дозировки (S1 и S2) приведены в таблицах 7.2 и 7.3. Выражения «сокращение наполовину» и «сокращение на треть» означают стратегию сокращения испытаний — относительно первоначального — плана полного — исследования. Например, — «сокращение наполовину» — это исключение одной из каждых двух точек контроля, предусмотренных планом полного исследования, а «сокращение на треть» — устранение одной из каждых трех точек контроля. В примерах, приведенных в таблицах 7.2 и 7.3, сокращение составляет менее половины и одной трети, поскольку включены полные исследования всех комбинаций факторов в некоторых точках контроля, как описано в п. 7.15. Эти примеры включают полный комплекс испытаний в начальной и конечной точках контроля и на момент истечения срока 12 месяцев от начала исследований. Следовательно, максимальное сокращение составляет менее половины (24/48) или одной трети (16/48), то есть реально составляет 15/48 или 10/48 соответственно.~~

В таблицах 7.4 и 7.5 приведены дополнительные примеры планов с использованием матричного метода в отношении лекарственного препарата с тремя

	<u>дозировками и тремя вместимостями контейнера. В табл. 7.4 представлен план с применением матричного метода только к временным точкам, а в табл. 7.5 — и к временным точкам, и к факторам. В табл. 7.4 испытанию подлежат все комбинации серии, дозировки и вместимости контейнера, тогда как в табл. 7.5 некоторые комбинации не испытываются матричного планирования для лекарственного препарата с тремя значениями дозировки (содержания АФС) и тремя размерами контейнера. В таблице 7.4 приведено матричное планирование только точек контроля, а в таблице 7.5 — матричное планирование точек контроля и факторов. Согласно таблице 7.4 — испытаниям подвергаются образцы, соответствующие всем комбинациям факторов, включая серии, значения дозировки (содержания АФС) и размеры контейнера, в то время как согласно таблице 7.5 образцы с определенными комбинациями значений этих факторов испытанию не подлежат.</u>		
Таблица 7.2	Редакционная правка.		Учтено.
Таблица 7.3	Редакционная правка.		Учтено.
Таблица 7.4	Редакционная правка.		Учтено.
Таблица 7.5	Редакционная правка.		Учтено.
П. 7.17	<u>При использовании матричного метода необходимо учитывать следующее. Если составляют план, предусматривающий использование матриц, необходимо уделить внимание следующему перечню вопросов (который не является исчерпывающим):</u> i) <u>знание</u> <u>вариабельности данных</u> <u>осведомленность о вариабельности данных</u>; ii) <u>ожидаемая</u> <u>стабильность</u> лекарственного препарата; iii) <u>наличие</u> <u>обосновывающих</u> <u>данных</u>, <u>дополнительно подтверждающих стабильность</u>; iv) <u>различия в стабильности в пределах одного фактора или между факторами препарата</u> <u>различия</u>		Учтено.

	стабильности лекарственного препарата в рамках одного фактора и между разными факторами; v) число комбинаций факторов при <u>в</u> исследовании. Как правило, матричное планирование применимо, если данные, дополнительно подтверждающие стабильность, свидетельствуют о прогнозируемой стабильности лекарственного препарата. Матричное планирование возможно, если данные, дополнительно подтверждающие стабильность, свидетельствуют о незначительной вариабельности (коэффициент вариации меньше 5 %). Однако если эти данные демонстрируют среднюю вариабельность (коэффициент вариации от 5 % до 10 %), матричное планирование должно быть обосновано статистически. Если эти данные свидетельствуют о значительной вариабельности (коэффициент вариации больше 10 %), матричное планирование неприменимо. Статистическое обоснование должно базироваться на оценке способности предложенного плана использования матриц с учетом его способности обнаруживать различия между факторами, определяющими скорость деградации, или давать точные результаты при определении срока годности (срока хранения). Если считают, что матричное планирование применимо, следует определить возможную степень сокращения плана полных исследований в зависимости от количества комбинаций факторов, подлежащих оценке. Чем больше факторов, касающихся лекарственного препарата, и чем больше уровней в каждом факторе, тем может быть обоснована большая степень сокращения. Однако любой сокращенный план исследований должен позволять адекватно прогнозировать срок годности (срок хранения) лекарственного препарата <u>Если обосновывающие данные свидетельствуют о</u>		Отклонено. Удаление значений не целесообразно. Деконкретизирует норму. Учтено.
--	--	--	--

	<u>предсказуемой стабильности лекарственного препарата, использование матричного метода, как правило, допускается. Использование матричного метода возможно, если обосновывающие данные проявляют низкую вариабельность. Если вариабельность умеренная, то использование матричного метода необходимо обосновать статистически. Если вариабельность высокая, то матричный метод не используется.</u> <u>Статистическое обоснование может основываться на оценке способности предлагаемого матричного метода выявлять различия между факторами по степени деградации или оценке точности определения срока годности.</u> <u>Если использование матричного метода признается допустимым, то степень сокращения по отношению к полному плану зависит от числа комбинаций факторов, подлежащих оценке. Чем больше факторов и чем больше вариантов одного фактора, тем большего сокращения можно достичь. Вместе с тем все сокращенные планы должны обладать способностью достоверно прогнозировать срок годности лекарственного препарата</u>		
П. 7.18	<u>Вследствие меньшего количества получаемых данных, применение матричного метода к факторам, не являющимся временными точками, в целом, дает менее точную оценку срока годности, а сам срок годности оказывается короче, чем при соответствующем полном плане. В дополнение к этому, такой матричный метод может не обладать достаточной мощностью выявлять главные эффекты или эффекты взаимодействия, приводя, тем самым, к неправильному объединению данных о различных факторах при оценке срока годности. Если сокращение числа испытуемых комбинаций факторов избыточно, а данные испытанных комбинаций факторов в целях определения срока</u>		Учтено.

годности не подлежат объединению, то оценить сроки годности неиспытанных комбинаций факторов может оказаться невозможным Вследствие — меньшего количества собранных данных, исследования с применением матричного планирования относительно других факторов, а не точек контроля, как правило, характеризуются меньшей точностью оценки срока годности (срока хранения) и приводят к установлению меньшего срока годности (срока хранения) по сравнению с тем, который был бы установлен в соответствии с планом полных исследований. Кроме того, установление срока годности (срока хранения) в исследовании с использованием матричного планирования может обладать недостаточной способностью обнаруживать некоторые основные эффекты или взаимодействующие эффекты, что приводит к неправильному объединению данных, полученных для образцов, соответствующих разным факторам. При чрезмерном сокращении количества исследуемых комбинаций факторов, а также, если данные испытаний этих комбинаций факторов не могут быть объединены для установления единого срока годности (срока хранения), невозможно установить сроки годности (сроки хранения) для лекарственных препаратов с такими комбинациями факторов, испытания которых не проводились.

Применение матричного метода только к временным точкам зачастую обладает сопоставимой с полным планом способностью выявлять различия в степени изменения между факторами и определять срок годности. Это свойство достигается за счет предполагаемой линейности, а также вследствие полного испытания всех комбинаций факторов в первую и последнюю временных точках перед подачей досье Исследования с использованием матричного планирования только относительно точек контроля;

	зачастую обладают такой же способностью выявлять различия степени изменений для лекарственных препаратов с различными факторами, как и полные исследования. С их помощью можно установить такой же достоверный срок годности (срок хранения), как и при полных исследованиях. Это свойство обусловлено предполагаемой линейностью и проведением испытаний образцов, соответствующих всем комбинациям факторов, как в начальной точке контроля, так и в конечной точке перед подачей заявления на регистрацию.		
П. 7.19	Редакционная правка.		Учтено.
Название раздела.	Редакционная правка.		Учтено.
П. 8.1	В данн<u>настоящем</u> разделе даются рекомендации по использованию евдений—данных по стабильности, полученных в соответствии с принципами, изложенными в разделах 2—7, для установления периода до—проведения повторных испытаний стабильной АФС или срока годности (срока хранения) малоустойчивой АФС или лекарственного препарата, представляемых в регистрационном досье. В этом—настоящем разделе описано, когда и как можно применять экстраполяцию, чтобы предложить такой период до проведения повторных испытаний стабильной АФС или срок годности (срок хранения) малоустойчивой АФС или лекарственного препарата, который превышает период, охватывающий «имеющиеся данные, полученные в ходе долгосрочных исследований стабильности в условиях долгосрочного хранения» (далее – «данные долгосрочных испытаний»). Руководящие указания по<u>Требования к</u> оценке и статистическому анализу данных по стабильности, представленные в разделе 2 (пп. 2.33 – 2.38) и разделе 3 (пп. 3.34 – 3.40), являются краткими по характеру и ограниченными по области применения. В этих разделах, например, указано, что возможным подходом		Учтено.

к анализу количественных данных ~~по~~ стабильности для установления периода ~~до проведения~~ повторных испытаний или срока годности (срока хранения) является регрессионный анализ, и рекомендуется проводить статистический анализ для определения возможности объединения данных для разных серий с использованием уровня значимости, ~~составляющего~~ равного 0,25. Однако эти разделы содержат недостаточно подробную информацию и не охватывают ситуаций, когда исследование по полному или сокращенному плану проводится с включением множества факторов.

Положения настоящего раздела дополняют указания, приведенные в разделах 2, 3, 5, 6 и применимы к оценке данных ~~по~~ стабильности, которые должны быть представлены в регистрационном досье для новых АФС и соответствующих лекарственных препаратов. В нем содержатся рекомендации по установлению периодов ~~до проведения~~ повторных испытаний стабильных АФС и сроков годности (сроков хранения) лекарственных препаратов, предназначенных для хранения при «комнатной температуре» или при температуре ниже «комнатной».

Под «комнатной температурой» понимается обычные условия окружающей среды, при этом понятие не рекомендуется использовать в информации о препарате при указании условий хранения. ~~Термин «комнатная температура» в данном случае означает обычные условия окружающей среды; его не следует применять для указания условий хранения в маркировке.~~

Положения настоящего раздела применимы к исследованиям стабильности, которые проводят по плану с одним или многими факторами, а также к исследованиям, проводимым по полному или сокращенному плану.

Для получения рекомендаций по выбору и обоснованию

	критериев приемлемости следует обращаться к соответствующим утвержденным нормативным документам государств-членов Союза, а для получения рекомендаций по проведению исследований по полному или сокращенному плану – к разделу 7.		
П. 8.2.	Планирование <u>и проведение</u> исследований стабильности и их выполнение должны соответствовать принципам, изложенным в разделах 2— 73 <u>(и 5–6?)</u> . Цель этих исследований состоит в том, чтобы на основании испытаний, как минимум <u>по меньшей мере</u> , трех серий АФС или лекарственного препарата (или, как минимум, двух серий лекарственного препарата для обычных (стандартных?) дозированных лекарственных форм и АФС, о которых известно, что они стабильны) установить период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), применимый для всех серий, которые будут впоследствии произведены и упакованы при одинаковых условиях, а также сформулировать <u>указания в информации о препарате инструкции по хранению всех будущих серий, произведенных и упакованных в тех же условиях</u> рекомендации по условиям хранения для размещения в маркировке . Степень вариабельности отдельных серий обеспечивает уверенность в том, что произведенные впоследствии промышленные серии будут соответствовать сериализации <u>критериям приемлемости</u> в течение заданного периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения).		Учтено.
П. 8.3.	<u>Несмотря на то что ожидаются некоторые производственные и аналитические вариации, лекарственный препарат должен быть произведен таким образом, чтобы при выпуске серии обеспечить 100 %-ное содержание фармацевтической субстанции от заявленного количества. Если при выпуске серии содержание фармацевтической субстанции в сериях,</u>		Учтено.

	<u>использованных для получения данных, включаемых регистрационного досье, выше 100 % от заявленного (с учетом производственных и аналитических вариаций), то предлагаемый в регистрационном досье срок годности допускается зависить. С другой стороны, если при выпуске серии содержание в серии ниже 100 % от заявленного, то до окончания предлагаемого срока годности оно может опуститься ниже нижнего критерия приемлемости</u> В случае изменения в производственном процессе и аналитических методиках, важно, чтобы лекарственный препарат был разработан и производился таким образом, чтобы количественное содержание действующего вещества на момент выпуска серии лекарственного препарата составляло 100 % от указанного в маркировке. Если результаты количественного определения АФС, используемые для включения в регистрационное досье, на момент выпуска серий превышают 100 % от указанного в маркировке значения, то предложенный срок годности (срок хранения) (учитывая изменения в производственном процессе и аналитических методиках) может быть завышен. Если результаты количественного определения АФС на момент выпуска серий ниже 100 % от указанного в маркировке значения, количество действующего вещества может оказаться меньше нижнего предела приемлемости еще до окончания предлагаемого срока годности (срока хранения).		
П. 8.4.	<u>При представлении и анализе данных о стабильности необходимо придерживаться систематизированного подхода. Данные о стабильности должны в соответствующих случаях включать результаты физических, химических, биологических и микробиологических испытаний, включая относящиеся к определенным показателям качества лекарственной формы (например, скорость растворения твердых лекарственных форм для приема внутрь). Необходимо</u>		Учтено.

	<u>оценить правильность материального баланса. Необходимо изучить факторы, которые могут привести к явному занижению материального баланса, включая, к примеру, механизмы деградации, способность определять стабильность и присущую аналитическим методикам вариabельность. Необходимо применять систематизированный подход к представлению и оценке информации о стабильности. Информация о стабильности должна включать (в зависимости от ситуации) результаты физических, химических, биологических и микробиологических испытаний, в том числе специфических характеристик лекарственной формы (например, растворения твердых лекарственных форм для приема внутрь).</u>		
П. 8.5.	Исключен.		Учтено.
П 8.6	<u>Базовые концепции оценки данных о стабильности одно- и многофакторных исследований, а также исследований с полным и сокращенным планом, одинаковы. В целях выявления критичных показателей качества, которые с большой долей вероятности будут влиять на качество и функциональные характеристики фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, необходимо оценить результаты формализованных исследований стабильности и, в соответствующих случаях, дополнительные данные. Каждый показатель качества необходимо оценивать отдельно, а затем в целях определения периода повторных испытаний и срока годности провести обобщенную оценку результатов. Период повторных испытаний и срок годности не должны превышать таковые отдельного показателя качества. Основные концепции оценки данных по стабильности одинаковы для исследований с одним и многими факторами, а также для полных и сокращенных исследований. Данные, полученные при официальных исследованиях стабильности, и, при необходимости, дополнительные</u>		Учтено.

	данные, подтверждающие стабильность, следует оценить, чтобы определить критические показатели качества, которые могут влиять на качество и характеристики АФС или лекарственного препарата. Каждый показатель необходимо оценивать отдельно. Следует провести также общую оценку полученных результатов для того, чтобы предложить период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения). Предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) не должны превышать прогнозируемого для каждого отдельно взятого показателя.		
П. 8.7.	В схеме решений, приведенной в приложении 6, определен поэтапный подход к оценке данных но стабильности, а также указано, когда и в какой степени можно применять экстраполяцию для установления предлагаемого периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения). В пп. 8.13 – 8.24 представлены: i) <u>сведения о способе анализа долгосрочных данных по соответствующим количественным испытуемым показателям, полученным по результатам многофакторного исследования по полному и сокращенному планам</u>информация о том, как следует анализировать данные долгосрочных испытаний относительно соответствующих количественных показателей, полученные при исследовании со многими факторами по полному или сокращенному плану; ii) информация о том, как следует использовать регрессионный анализ для оценки периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения); iii) примеры статистических методик <u>расчетов</u> для определения возможности объединения данных, полученных для различных серий или других факторов. <u>Дополнительные рекомендации можно почерпнуть из</u>		Учтено. Список литературы удален.

	<u>представленных в списке литературы, однако примеры и ссылки не охватывают все возможные статистические подходы. Могут быть применены и другие статистические подходы, если это обосновано.</u>		
П. 8.8.	<u>Можно, в целом, принять, что определенные количественные химические показатели качества (например, количественное определение, продукты деградации, содержание консерванта) фармацевтической субстанции и лекарственного препарата при долгосрочном хранении обладают кинетикой нулевого порядка¹. В связи с этим данные о таких показателях качества подлежат описанному в Приложении 6 статистическому анализу, включая линейную регрессию и тест объединяемости. Несмотря на то что кинетика остальных количественных показателей качества (например, pH, растворение), как правило, не известна, допускается использовать те же статистические методы, если они применимы.</u> Как правило, можно допустить, что определенные количественные химические показатели (например, результаты количественного определения, содержание продуктов деградации, содержание консерванта) для АФС или лекарственного препарата при долгосрочном хранении имеют нулевую кинетику. Таким образом, полученные для этих показателей данные подлежат статистическому анализу, описанному в пп. 8.13—8.24, включая линейную регрессию и проверку возможности объединения данных для разных серий. Хотя кинетика для других количественных показателей (например, pH, растворение), как правило, неизвестна, может быть проведен такой же статистический анализ, если это целесообразно. Качественные показатели и микробиологические показатели не подлежат этому виду статистического анализа.		Учтено.
П. 8.9.	Наличие в настоящем подразделе рекомендаций относительно статистических подходов не означает, что		Учтено.

	использование статистического анализа является предпочтительным, если можно обосновать, что он не является необходимым. Однако статистический анализ в определенных случаях может быть полезен для подтверждения периодов до проведения повторных испытаний или сроков годности (сроков хранения), полученных с помощью экстраполяции. Он также может потребоваться для подтверждения предлагаемых периодов до проведения повторных испытаний или сроков годности (сроков хранения) и в других случаях.		
Список литературы	Добавлен		Отклонено.
П. 8.10.	<u>Данные обо всех показателях качества необходимо представить в надлежащем формате (например, в виде таблиц, графиков, повествовательного описания), оценку полученных данных необходимо включить в досье. Значения количественных показателей качества во всех временных точках необходимо представить согласно измерениям (например, содержание в процентах от заявленного). Если проводился статистический анализ, необходимо описать использованные процедуры и лежащие в основе модели предположения и обосновать их. Необходимо включить табличное резюме результатов статистического анализа и (или) графическое представление долгосрочных данных</u> Данные для всех показателей следует представлять в соответствующей форме (например, в виде таблиц, графиков, повествовательного изложения). Оценка этих данных должна быть включена в регистрационное досье. Необходимо привести все значения количественных показателей во всех точках контроля в том виде, в котором они были измерены (например, результат количественного определения в процентах от значения, указанного в маркировке). Если проводился статистический анализ, необходимо указать и обосновать используемую методику и допустимые отклонения, лежащие в основе принятой модели. В		Учтено.

	регистрационное досье необходимо включить таблицы и (или) графики с результатами статистического анализа данных долгосрочных испытаний.		
П. 8.11.	<u>Экстраполяция — это способ получения информации о будущих данных на основании имеющихся. В целях увеличения периода повторных испытаний или срока годности в досье сверх долгосрочных данных допускается осуществить экстраполяцию, особенно если при ускоренном хранении значимые изменения не наблюдались. Допустимость экстраполяции данных о стабильности зависит от объема знаний о механизмах изменений, степени согласия данных с выбранной математической моделью и наличия значимых дополнительных данных. Экстраполяцию необходимо осуществить таким образом, чтобы увеличенный период повторных испытаний или срок годности был действителен в отношении будущих серий, результаты испытания которых близки критериям приемлемости на выпуск</u> Экстраполяция — это практика использования совокупности известных данных для того, чтобы сделать предположение относительно данных, которые будут получены в будущем. Чтобы установить период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), который превышает продолжительность долгосрочных испытаний, в регистрационном досье может быть предложена экстраполяция, особенно, если при ускоренных испытаниях не наблюдалось «значительного изменения». Определение целесообразности экстраполяции данных по стабильности зависит от объема знаний о характере изменения, пригодности любой математической модели и наличия соответствующих подтверждающих данных. Любая экстраполяция должна быть проведена таким образом, чтобы расширенный период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) был		Учтено.

	правомерен для произведенной в будущем серии при условии, что результаты ее испытаний будут близки к критериям приемлемости, установленным на момент выпуска.		
П. 8.12.	<u>Экстраполяция данных о стабильности предполагает, что один и тот же характер изменений будет действовать и по прошествии периода, охваченного долгосрочными данными. При осуществлении экстраполяции критичной является корректность неизменности характера изменений. При построении линии или кривой регрессии на основании долгосрочных данных, сами данные являются контролем корректности предполагаемого характера изменений; для проверки степени согласия данных с полученной прямой или кривой допускается использовать статистические методы. Такой самоконтроль вне периода, обоснованного долгосрочными данными, невозможен. В связи с этим период повторных испытаний или срока годности, полученный на основании экстраполяции, необходимо во всех случаях верифицировать дополнительными долгосрочными данными по мере получения последних. Необходимо с осторожностью включать в протокол на серии, по которым взяты обязательства, временную точку, которая соответствует концу периода повторных испытаний или срока годности, полученного на основании экстраполяции.</u> При экстраполяции данных по стабильности предполагается, что и далее за пределами долгосрочных испытаний серий (для которых имеются данные), будет сохраняться такой же характер изменения. При применении экстраполяции правильность предположения характера изменения является критической. При оценке прямой или кривой регрессии для обработки данных долгосрочных испытаний сами данные обеспечивают проверку правильности предполагаемого характера изменения;		Учтено.

	чтобы оценить пригодность данных для предполагаемой прямой или кривой, могут быть применены статистические методы. Такая внутренняя проверка невозможна за пределами промежутка времени, для которого имеются данные долгосрочных испытаний. Таким образом, предложенный на основании экстраполяции период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) всегда должен быть подтвержден дополнительными данными долгосрочных испытаний стабильности по мере получения таких данных. В протокол исследования стабильности серий, подвергаемых испытанию в соответствии с принятым обязательством, следует включить временную контрольную точку, соответствующую окончанию периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения), установленного с помощью экстраполяции.		
П. 8.13.	Систематизированную оценку данных, полученных в ходе официальных исследований стабильности, следует проводить в соответствии с указаниями, приведенными в этом подразделе. <u>Необходимо последовательно оценить данные о стабильности каждого показателя качества</u>Данные по стабильности следует оценивать последовательно относительно каждого показателя. <u>Оценка фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, подлежащих хранению при комнатной температуре, начинается с поиска некоторого значимого изменения в ускоренных и, если применимо, в промежуточных условиях хранения и продолжается путем анализа тенденций и вариабельности долгосрочных данных. Изложенные ниже условия позволяют осуществить экстраполяцию в целях увеличения периода повторных испытаний и срока годности сверх долгосрочных данных</u>Для АФС или лекарственных препаратов, предназначенных для хранения при комнатной температуре, проведение		Учтено.

	оценки следует начинать с любого «значительного изменения», наблюдаемого в условиях ускоренных испытаний и, при необходимости, в условиях промежуточных испытаний. Затем рассматривают тенденции и вариабельность данных долгосрочных испытаний. Следует описать случаи, для которых может быть применена экстраполяция для установления периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения), превышающего продолжительность долгосрочных испытаний, для которых имеются данные.		
Название раздела.	Редакционная правка.		Учтено.
П. 8.14.	Результаты <u>долгосрочных и ускоренных</u> исследований <u>изменяются во времени незначимо или вовсе не изменяются с незначимой вариабельностью либо без нее</u> Если в условиях ускоренных испытаний не наблюдается «значительного изменения», период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) зависят от характера данных долгосрочных и ускоренных испытаний.		Учтено.
П. 8.15.	<u>Если долгосрочные и ускоренные данные свидетельствуют об отсутствии значимых изменений показателя качества во времени или они невелики, а также отсутствует вариабельность или она незначительно, очевидно, что фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат по данному показателю качества в течение периода повторных испытаний или срока годности укладываются в критерии приемлемости. В таких случаях статистический анализ, как правило, не требуется, но необходимо представить обоснование его отсутствия. К таким обоснованиям относятся анализ характера протекания изменений или причины их отсутствия, значимость результатов ускоренного хранения, материальный баланс и (или) дополнительные данные, описанные в разделах 2 и 3 (а также 5 и 6?). В целях</u>		

увеличения периода повторных испытаний или срока годности сверх ускоренных данных допускается произвести экстраполяцию. Предлагаемый период повторных испытаний или срок годности допускается увеличить не более чем в два раза, но не более чем на 12 месяцев по сравнению с периодом, охваченным долгосрочными данными

~~Оценка данных долгосрочных и ускоренных испытаний, если они свидетельствуют о незначительном изменении с течением времени или об отсутствии изменения, а также о незначительной вариабельности или ее отсутствии.~~

~~Если данные долгосрочных и ускоренных испытаний относительно определенного показателя свидетельствуют о незначительном изменении с течением времени или о его отсутствии, а также о незначительной вариабельности или ее отсутствии, можно предположить, что этот показатель для АФС или лекарственного препарата будет соответствовать критериям приемлемости в течение предлагаемого периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения).~~

~~В таких случаях, как правило, нет необходимости в проведении статистического анализа. Однако следует представить обоснование отсутствия такого анализа, которое должно включать обсуждение характера изменения или его отсутствия, значимость данных ускоренных испытаний, материального баланса и (или) другие подтверждающие данные в соответствии с указаниями разделов 2 и 3.~~

~~При установлении периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) может быть предложена экстраполяция за пределы периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний. Предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) может превышать продолжительность долгосрочных~~

	испытаний (для которых имеются данные) не более чем вдвое. При этом предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) не может превышать период, охватываемый данными долгосрочных испытаний, более чем на 12 месяцев.		
П. 8.16.	<u>Долгосрочные и ускоренные данные проявляют изменения во времени и (или) вариабельность</u>Оценка данных долгосрочных или ускоренных испытаний, если они свидетельствуют о наличии изменения с течением времени и/или вариабельности. <u>Если долгосрочные или ускоренные данные свидетельствуют о значимых изменениях показателя качества во времени и (или) внутрифакторной либо межфакторной вариабельности, определить период повторных испытаний и срок годности можно с помощью статистического анализа. Если обнаруживаются различия в стабильности между сериями или другими факторами (например, дозировкой, вместимостью контейнера и (или) номинальным объемом) или комбинациями факторов (например, дозировкой и вместимостью контейнера и (или) номинальным объемом), которые препятствуют объединению данных, то предлагаемый период повторных испытаний либо срок годности не должен превышать наиболее короткий период/срок, установленный для какой-либо серии, иного фактора или комбинации факторов. Или же, если различия явно объясняются определенным фактором (например, дозировкой), допускается присвоить различные сроки годности различным вариантам определенного фактора (например, различным дозировкам). Необходимо представить анализ, объясняющий причину различий и общую значимость таких различий для лекарственного препарата. Допускается экстраполяция сверх периода, охваченного долгосрочными данными, однако степень</u>		Учтено.

	<u>экстраполяции будет зависеть от того, подлежат ли долгосрочные данные о показателе качества статистическому анализу</u> Если данные долгосрочных или ускоренных испытаний относительно определенного показателя свидетельствуют о наличии изменения с течением времени и (или) вариабельности в рамках одного фактора или для разных факторов, то для установления периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) может быть применен статистический анализ данных долгосрочных испытаний. Если имеются различия в стабильности для разных серий или для образцов с разными факторами (например, дозировкой, размером контейнера и/или объемом наполнения) или для образцов с разной комбинацией факторов (например, дозировка — размер контейнера и (или) объем наполнения), которые являются препятствием для объединения данных, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) не должен превышать самого короткого периода, подтвержденного данными для любой серии, любого фактора или комбинации факторов. Если различия связаны с показателем для конкретного фактора (например, с дозировкой), то для лекарственных препаратов с разными значениями показателя в пределах фактора (например, для одного и того же лекарственного препарата, выпускаемого с разной дозировкой) могут быть установлены разные сроки годности (сроки хранения). В этом случае необходимо предоставить всестороннее обоснование причины таких различий и их общей значимости для лекарственного препарата. Можно применить экстраполяцию за пределы периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний; однако степень экстраполяции будет зависеть от того, возможен ли статистический анализ данных долгосрочных		
--	--	--	--

	исследований для конкретного показателя. <i>Статистический анализ данных невозможен.</i> <u>Если долгосрочные данные не подлежат статистическому анализу, но представлены значимые дополнительные данные, то предлагаемый период повторных испытаний или срок годности допускается увеличить не более чем в полтора раза, но не более чем 6 месяцев по сравнению с периодом, охваченным долгосрочными данными. К значимым дополнительным данным относятся удовлетворительные долгосрочные данные серий разработки, которые</u> Если статистический анализ данных долгосрочных испытаний невозможен, но предоставлены данные, дополнительно подтверждающие стабильность, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) может быть увеличен не более чем в 1,5 раза. При этом предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) не должен превышать период более шести месяцев, охватываемый данными долгосрочных испытаний. Существенные подтверждающие данные включают в себя данные удовлетворительных долгосрочных испытаний относительно серий на этапе разработки, то есть таких серий, которые: i) близки по составу имеют очень близкий состав относительно состава первичных серий для испытаний стабильности; ii) произведены в меньшем масштабе или произведены в меньшем масштабе, чем первичные серии для испытаний стабильности; iii) упакованы с помощью системы контейнер/укупорка, подобной основным сериям стабильности упакованы с помощью системы упаковки, аналогичной упаковке исходных серий для испытаний стабильности. <i>Статистический анализ данных возможен</i>		
--	---	--	--

	<u>Если долгосрочные данные подлежат статистическому анализу, но такой анализ не проводился, то степень экстраполяции соответствует случаю, при котором данные не подлежат статистическому анализу. Однако если статистический анализ проведен, то период повторных испытаний или срок годности допускается увеличить не более чем в два раза, но не более чем на 12 месяцев по сравнению с периодом, охваченным долгосрочными данными, если это подкреплено результатами анализа и значимыми дополнительными данными.</u> Если данные долгосрочных испытаний подлежат статистическому анализу, но анализ не проведен, степень экстраполяции должна быть такой же, как в том случае, когда статистический анализ данных невозможен. Однако если статистический анализ проведен, может быть целесообразным установить период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), превышающий период, охватываемый данными долгосрочных испытаний, в два раза, но не более чем на 12 месяцев, в случае подтверждения результатами анализа и данными, дополнительно подтверждающими стабильность.		
Название раздела.	Редакционная правка.		Учтено.
П. 8.17.	<u>В отсутствие прочих значимых изменений следующие физические изменения в условиях ускоренного хранения не признаются значимыми и не требуют испытания в промежуточных условиях:</u> <u>• размягчение суппозитория, плавление которого предусмотрено при температуре 37 °С, если точка плавления однозначно подтверждена,</u> <u>• несоответствие критериям приемлемости по растворению 12 единиц желатиновых капсул или таблеток, покрытых желатиновой оболочкой, если невозможность растворения однозначно обусловлена склеиванием.</u> <u>Вместе с тем, если при ускоренном хранении</u>		Учтено.

	<u>происходит разделение мягких лекарственных форм на фазы, необходимо провести исследование в условиях промежуточного хранения. При определении отсутствия иных значимых изменений необходимо рассмотреть возможность эффектов взаимодействия «Значительными изменениями» при ускоренных испытаниях не являются некоторые физические изменения (например, размягчение суппозитория, который должен плавиться при 37 °С, если температура плавления несомненно доказана; несоответствие критериям приемлемости при растворении 12 желатиновых капсул, если такое несоответствие можно однозначно объяснить поперечной сшивкой). Однако если в условиях ускоренных испытаний наблюдается фазовое разделение для мягкой лекарственной формы, то промежуточные испытания должны быть проведены. Возможные эффекты взаимодействия следует учитывать для установления того, что не происходит другого «значительного изменения».</u>		
П. 8.18.	<u>Значимые изменения в промежуточных условиях отсутствуют</u> Оценка данных, если отвечает «значительное изменение» в условиях промежуточных испытаний. <u>Если по результатам хранения в промежуточных условиях значимые изменения не обнаруживаются, допускается осуществить экстраполяцию сверх долгосрочных данных, однако степень экстраполяции будет зависеть от того, подлежат ли данные статистическому анализу</u> Если не наблюдается «значительного изменения» в условиях промежуточных испытаний, может быть предложена экстраполяция за пределы периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний; однако степень экстраполяции будет зависеть от того, возможен ли статистический анализ данных долгосрочных испытаний для оцениваемого показателя.		Учтено.

Статистический анализ данных невозможен

Если долгосрочные данные показателя качества не подлежат статистическому анализу, то предлагаемый период повторных испытаний или срок годности допускается увеличить не более чем на 3 месяца по сравнению с периодом, охваченным долгосрочными данными, если он подкреплён значимыми дополнительными данными~~Если статистический анализ данных — долгосрочных — испытаний — невозможен, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) может быть продлен на срок, не более чем три месяца свыше периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний, при условии подтверждения соответствующими данными.~~

Статистический анализ данных возможен

Если долгосрочные данные показателя качества не подлежат статистическому анализу, но такой анализ не проводился, то степень экстраполяции соответствует случаю, когда данные не подлежат статистическому анализу. Вместе с тем, если статистический анализ проведен, то период повторных испытаний или срок годности допускается увеличить не более чем в два раза, но не более чем на 6 месяцев по сравнению с периодом, охваченным долгосрочными данными, если он подкреплён результатами анализа и значимыми дополнительными данными~~Если данные долгосрочных испытаний для определенного показателя поддаются статистическому анализу, но анализ не проведен, степень экстраполяции должна быть такой же, как в том случае, когда статистический анализ данных невозможен. Однако если статистический анализ проведен, может быть установлен период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), превышающий период, охватываемый данными долгосрочных испытаний, в 1,5 раза, но не~~

	более чем на шесть месяцев. Это должно подтверждаться результатами статистического анализа и данными, дополнительно подтверждающими стабильность.		
П. 8.19.	<u>Выявлены значимые изменения в промежуточных условиях хранения</u>Оценка данных, если наблюдается «значительное изменение» в условиях промежуточных испытаний. <u>Если по результатам хранения в промежуточных условиях обнаружены значимые изменения, то предлагаемый период повторных испытаний или срок годности не должен превышать долгосрочные данные. Кроме того, необходимо рассмотреть возможность сокращения периода повторных испытаний или срока годности по сравнению периодом, охваченным долгосрочными данными</u>Если в условиях промежуточных испытаний наблюдается «значительное изменение», предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) не должен превышать периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний. Кроме того, может быть предусмотрен более короткий период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), чем период, охватываемый данными долгосрочных испытаний.		Учтено.
Название раздела.	Редакционная правка.		Учтено.
П. 8.20.	Данные для <u>о</u> АФС или лекарственных препаратов вах , подлежащих хранению в холодильнике, следует оценивать согласно <u>в соответствии с</u> теми же принципами, которые описаны в пп. 8.13 – 8.19 для АФС или лекарственных препаратов, подлежащих хранению при комнатной температуре, за исключением тех случаев, когда имеются особые указания, приведенные ниже. Может быть использована схема решений, приведенная в приложении 6		Учтено.
П. 8.21.	<u>Значимые изменения при ускоренном хранении</u>		Учтено.

~~отсутствуют~~ Оценка — данных — при — отсутствии «значительного изменения» в условиях ускоренных испытаний.

Если по результатам ускоренного хранения значимые изменения во времени не обнаруживаются, то экстраполяция периода повторных испытаний или срока годности сверх периода, охваченного долгосрочными данными, осуществляется в соответствии с принципами, изложенными ~~Если в условиях ускоренных испытаний не наблюдается «значительного изменения», путем экстраполяции можно предложить увеличение периода до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) за пределы периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний, основываясь на принципах, изложенных в пп. 8.14 – 8.16, за исключением того, что степень экстраполяции должна быть более ограниченной.~~

Если долгосрочные и ускоренные данные свидетельствуют о незначительном изменении и небольшой вариабельности, то без вспомогательного статистического анализа предлагаемый период повторных испытаний или срок годности допускается, как правило, увеличить до полутора раз, но не более 6 месяцев сверх периода, охваченного долгосрочными данными ~~Если данные долгосрочных и ускоренных испытаний свидетельствуют о незначительном изменении с течением времени и о незначительной вариабельности, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) может превышать период, охватываемый данными долгосрочных испытаний, в 1,5 раза, но не более чем на шесть месяцев, как правило, без подтверждения с помощью статистического анализа.~~

Если долгосрочные и ускоренные данные свидетельствуют о значимом изменении во времени и (или) вариабельности, то предлагаемый период

повторных испытаний или срок годности допускается
увеличить не более чем на 3 месяца, если ~~Если данные~~
~~долгосрочных или ускоренных испытаний для~~
~~определенного показателя свидетельствуют о наличии~~
~~изменения с течением времени и (или) вариабельности;~~
~~предлагаемый период до проведения повторных~~
~~испытаний или срок годности (срок хранения) может~~
~~быть продлен. При этом он не должен превышать~~
~~период, охватываемый данными долгосрочных~~
~~испытаний, более чем на три месяца при следующих~~
~~условиях:~~

i) долгосрочные данные подлежат
статистическому анализу, но таковой не проводился
~~или~~ возможен статистический анализ данных
~~долгосрочных испытаний, но он не проведен;~~

ii) долгосрочные данные не подлежат
статистическому анализу, но представлены значимые
дополнительные данные ~~данные~~ долгосрочных
~~испытаний не поддаются статистическому анализу, но~~
~~представлены соответствующие данные, дополнительно~~
~~подтверждающие стабильность.~~

Если долгосрочные или ускоренные данные
свидетельствуют о значимом изменении во времени и
(или) вариабельности, то предлагаемый период
повторных испытаний или срок годности допускается
увеличить до полутора раз, но не более чем на 6
месяцев, сверх периода, охваченного долгосрочными
данными, если ~~Если данные долгосрочных или~~
~~ускоренных испытаний свидетельствуют о наличии~~
~~изменения с течением времени и (или) вариабельности;~~
~~предлагаемый период до проведения повторных~~
~~испытаний или срок годности (срок хранения) может~~
~~превышать период, охватываемый данными~~
~~долгосрочных испытаний, в 1,5 раза, но не более чем на~~
~~шесть месяцев при следующих условиях:~~

i) долгосрочные данные подлежат

	<u>статистическому анализу и таковой проводился ивозможен статистический анализ данных долгосрочных испытаний, и он проведен;</u> <u>экстраполяция обоснована результатами анализа и значимыми дополнительными даннымипредложение</u> <u>подтверждается результатами анализа и данными, дополнительно подтверждающими стабильность.</u>		
П. 8.22.	<u>Выявлены значимые изменения при ускоренном хранении</u>Оценка данных, если наблюдается «значительное изменение» в условиях ускоренных испытаний. <u>Если значимые изменения выявляются в промежутке между 3 и 6 месяцами при ускоренном хранении, то предлагаемый период повторных испытаний или срок годности определяется долгосрочными данными. Экстраполяция недопустима. Кроме того, может потребоваться сокращение периода повторных испытаний или срока годности по сравнению с периодом, охваченным долгосрочными данными. Если долгосрочные данные варьируют, то допускается верифицировать предлагаемый период повторных испытаний или срока годности с помощью статистического анализаЕсли в условиях ускоренных испытаний в период с третьего по шестой месяц наблюдается «значительное изменение», предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) должен быть основан на данных долгосрочных испытаний, экстраполяция считается неприемлемой. Кроме того, может быть предусмотрен более короткий период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), чем период, охватываемый данными долгосрочных испытаний. Если данные долгосрочных испытаний характеризуются вариабельностью, целесообразно подтвердить предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности</u>		Учтено.

	(срок хранения) посредством статистического анализа. Если значимое изменение выявляется в первые 3 месяца при ускоренном хранении, то предлагаемый период повторных испытаний или срок годности определяется долгосрочными данными. Экстраполяция недопустима. Может потребоваться сокращение периода повторных испытаний или срока годности по сравнению с периодом, охваченным долгосрочными данными. Если долгосрочные данные варьируют, то допускается верифицировать предлагаемый период повторных испытаний или срок годности с помощью статистического анализа. Кроме того, необходимо представить анализ влияния кратковременных выбегов за пределы заявленных условий хранения (например, при транспортировке или разгрузке). Указанный анализ, если применимо, можно усилить данными последующего испытания одной серии фармацевтической субстанции или лекарственного препарата при ускоренном хранении в течение менее 3 месяцев. Если «значительное изменение» наблюдается в течение первых трех месяцев исследований в условиях ускоренных испытаний, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) должен быть основан на данных долгосрочных испытаний, экстраполяция считается неприемлемой. Может быть предусмотрен более короткий период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), чем период, охватываемый данными долгосрочных испытаний. Если данные долгосрочных испытаний характеризуются вариабельностью, целесообразно подтвердить предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) посредством статистического анализа. Кроме того, следует проанализировать влияние кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в		
--	---	--	--

	маркировке (например, при транспортировке). Такое влияние может быть подтверждено, при необходимости, проведением дополнительных испытаний на одной серии АФС или лекарственного препарата в условиях ускоренных испытаний в течение периода, меньшего, чем три месяца		
П. 8.23.	<u>Период повторных испытаний фармацевтических субстанций или срок годности лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильнике, должен определяться долгосрочными данными. В отсутствие данных ускоренного хранения фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильнике, в целях изучения влияния кратковременных выбегов за пределы предлагаемых условий хранения (например, при транспортировке или разгрузке) следует изучить одну серию при повышенной температуре (например, при 5 ± 3 °C или 25 ± 2 °C) в течение соответствующего периода времени.</u> Для АФС или лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) должен основываться на данных долгосрочных испытаний. Поскольку условия ускоренных испытаний для таких АФС или лекарственных препаратов отсутствуют, следует провести испытание на одной серии при повышенной температуре (например, (5 ± 3) °C или (25 ± 2) °C) в течение подходящего периода для того, чтобы изучить воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, предложенных для указания в маркировке и (например, при транспортировке)		Учтено.
П. 8.24.	<u>Период повторных испытаний фармацевтических субстанций или срок годности лекарственных препаратов, подлежащих хранению при температуре ниже -20 °C, должен определяться долгосрочными данными и рассматриваться в индивидуальном</u>		Учтено.

	порядке Для АФС или лекарственных препаратов, подлежащих хранению при температуре ниже минус 20 °С, период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) должен быть основан на данных долгосрочных испытаний, а оценка осуществлена для каждого конкретного случая.		
П. 8.25.	<u>При первоначальной подаче досье для анализа долгосрочных данных о стабильности основных серий необходимо, по возможности, использовать статистические методы. Целью такого анализа является определение с высокой степенью надежности периода повторных испытаний или срока годности, в течение которого количественные показатели качества будут соответствовать критериям приемлемости для всех будущих серий, произведенных, упакованных и хранящихся в схожих условиях.</u> При подаче документов на регистрацию, при необходимости, для анализа данных по стабильности в условиях долгосрочных испытаний исходных серий следует использовать подходящий статистический метод. Цель такого анализа — установить с высокой степенью достоверности период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), в течение которого количественные показатели будут оставаться в рамках критериев приемлемости для всех серий, которые будут впоследствии производиться, упаковываться и храниться при тех же условиях.		Учтено.
П. 8.26.	<u>Если для оценки долгосрочных данных вследствие выявленных изменений во времени и (или) вариабельности проводился статистический анализ, то для анализа данных серий, по которым взяты обязательства, в целях верификации или увеличения ранее одобренного периода повторных испытаний или срока годности необходимо использовать тот же метод анализа.</u> Если для оценки данных долгосрочных испытаний вследствие изменения с течением времени и		Учтено.

	(или) — вариабельности был применен статистический анализ, должен быть использован тот же статистический метод и для анализа данных, полученных для серий, подвергаемых испытаниям на стабильность в соответствии с обязательством, чтобы подтвердить или увеличить первоначально утвержденный период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения).		
П. 8.27.	<u>Для оценки данных о стабильности количественного показателя качества и определения периода повторных испытаний и срока годности целесообразно использовать регрессионный анализ. Характер зависимости между показателем качества и временем определяет необходимость преобразования данных в целях проведения линейного регрессионного анализа. Зависимость может быть выражена линейной или нелинейной функцией на арифметической или логарифмической шкале. В некоторых случаях нелинейная регрессия лучше отражает истинную зависимость.</u> Целесообразным подходом к оценке данных по стабильности относительно количественных показателей и установлению периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) считают регрессионный анализ. Характер взаимосвязи между показателем и временем будет определять, следует ли выполнять преобразование данных для анализа линейной регрессии. Взаимосвязь может быть выражена линейной или нелинейной функцией на арифметической или логарифмической шкале. В некоторых случаях нелинейная регрессия может лучше отразить истинную взаимосвязь.		Учтено.
П. 8.28.	<u>Приемлемым подходом определения периода повторных испытаний или срока годности является анализ количественного показателя качества (например, количественное определение, продукты деградации) путем выяснения наиболее ранней временной точки, в</u>		Учтено.

	<u>которой 95 %-ный доверительный предел среднего пересекает предложенный критерий приемлемости.</u> Приемлемый подход к оценке периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) заключается в проведении анализа количественного показателя (например, количественного определения, содержания продуктов разложения) посредством определения самого раннего момента времени, при котором среднее значение (при доверительной вероятности 95 %) пересекается с предложенным критерием приемлемости.		
П. 8.29.	<u>Критерий приемлемости показателя качества, уменьшающегося во времени, сравнивают с нижним односторонним 95 %-ным доверительным пределом. Критерий приемлемости показателя качества, увеличивающегося со временем, сравнивают с верхним односторонним 95 %-ным доверительным пределом. Если показатель качества может изменяться разнонаправлено, или сведения о характере его изменения отсутствуют, необходимо рассчитать двусторонние 95 %-ные доверительные пределы и сравнить их границы с верхним и нижним критериями приемлемости.</u> Если известно, что значение оцениваемого показателя уменьшается во времени, то с критерием приемлемости следует сравнивать нижнее граничное значение, вычисленное с доверительной вероятностью 95 %. Если известно, что значение оцениваемого показателя увеличивается во времени, то с критерием приемлемости следует сравнивать верхнее граничное значение, вычисленное с доверительной вероятностью 95 %. Если известно, что значение оцениваемого показателя может как увеличиваться, так и уменьшаться, или направление его изменения неизвестно, следует вычислить с доверительной вероятностью 95 % нижнее и верхнее граничные значения и сравнить их с верхним и нижним пределами		Учтено.

	<u>критерия приемлемости.</u>		
П. 8.30.	<u>При использовании статистического метода для анализа данных в целях получения надежного статистического заключения о предлагаемом периоде повторных испытаний или сроке годности необходимо учитывать план исследования стабильности. Описанный выше подход позволяет определить период повторных испытаний или срок годности на серию или несколько серий, если после проведения необходимых статистических тестов данные были объединены. Чтобы обеспечить статистически обоснованное заключение относительно оцениваемого периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения), статистический метод, применяемый для анализа данных, должен учитывать план проведения исследований стабильности. Описанный выше подход может быть использован для оценки периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) при испытаниях на одной серии или на нескольких сериях, когда после соответствующей статистической проверки данные объединили. Примеры статистических подходов к анализу данных по стабильности для исследований с одним или многими критериями, проводимыми по полному или сокращенному плану, приведены ниже в подразделе «Примеры статистических подходов к анализу данных по стабильности».</u>		Учтено.
Название раздела.	Редакционная правка.		Учтено.
П. 8.31.	<u>Линейная регрессия, тесты на объединяемость и статистическое моделирование, описанные ниже, являются примерами статистических методов и процедур, которые допускается использовать при анализе данных о стабильности, подлежащих статистическому анализу, количественного показателя качества, для которого предложен критерий приемлемости. Линейная регрессия, проверка</u>		Учтено.

	возможности объединения данных и статистическое моделирование, описанные ниже, являются примерами статистических методов и процедур. Их можно не использовать при анализе данных по стабильности (для которых возможна статистическая обработка) относительно количественного показателя, для которого предлагается критерий приемлемости.		
Название раздела.	Редакционная правка.		Учтено.
П. 8.32.	<u>В целом, предполагается, что зависимость между определенным количественным показателем качества и временем носит линейный характер¹. На рисунке 1 представлена линия регрессии для показателя «Количественное определение» лекарственного препарата с верхним и нижним критериями приемлемости, установленными на уровне 105 и 95 % от заявленного, с 12-месячными долгосрочными данными и предлагаемым сроком годности, равным 24 месяцам. В указанном примере используются двусторонние 95 %-ные доверительные пределы для среднего, поскольку наперед неизвестно, увеличится или уменьшится количественное определение со временем (например, лекарственного препарата на водной основе в полупроницаемом контейнере). Нижний доверительный предел пересекает нижний критерий приемлемости на сроке 30 месяцев, тогда как верхний доверительный предел вообще не пересекает верхний критерий приемлемости. Таким образом, предлагаемый срок годности, равный 24 месяцам, подкрепляется статистическим анализом показателя «Количественное определение» при условии соблюдения рекомендаций</u> Обычно делается предположение, что взаимосвязь между определенными количественными показателями и временем является линейной. На рисунке 1 показана линия регрессии в случае количественного определения лекарственного препарата, верхний и нижний пределы критерия		Учтено.

	приемлемости для которого составляют 105 % и 95 % от указанного в маркировке значения, соответственно для данных долгосрочных испытаний в течение 12 месяцев и предлагаемого срока хранения, составляющего 24 месяца. В этом примере применены верхний и нижний пределы, рассчитанные для среднего значения с доверительной вероятностью 95 %, поскольку заранее не было известно, повысится ли результат количественного определения с течением времени или понизится (например, в случае содержащего воду лекарственного препарата в полупроницаемом контейнере). Нижнее граничное значение пересекается с нижним пределом критерия приемлемости через 30 месяцев; в то время как верхнее граничное значение не пересекается с верхним пределом критерия приемлемости и позже. Таким образом, предлагаемый срок хранения (24 месяца) может быть подтвержден с помощью статистического анализа данных количественного определения при условии выполнения рекомендаций, изложенных в пп.8.13 – 8.30		
П. 8.33.	<u>При анализе данных показателя качества, для которого установлен только верхний или нижний критерий приемлемости, рекомендуется использовать соответствующий односторонний 95 %-ный предел для среднего. На рисунке 2 представлена линия регрессии для продукта деградации лекарственного препарата с 12-месячными долгосрочными данными и предлагаемым сроком годности, равным 24 месяцам, при этом критерий приемлемости не превышает 1,4 %. Верхний односторонний 95 %-ный доверительный предел для среднего пересекает критерий приемлемости на сроке 31 месяц. Таким образом, предлагаемый срок годности, равный 24 месяцам, подкрепляется статистическим анализом показателя «Продукт деградации» при условии соблюдения</u>		Учтено.

	<u>рекомендаций</u> Если анализируются данные для показателя, имеющего только верхний или нижний предел критерия приемлемости, рекомендуется рассчитывать с доверительной вероятностью 95 % одно граничное значение для среднего результата. На рисунке 2 показана линия регрессии в случае определения содержания продукта деградации в лекарственном препарате, когда имеются данные долгосрочных испытаний в течение 12 месяцев; предложен срок годности (срок хранения) 24 месяца и критерий приемлемости составляет не более 1,4 %. Верхнее граничное значение для среднего результата, рассчитанное с доверительной вероятностью 95 %, пересекается с критерием приемлемости через 31 месяц. Следовательно, предлагаемый срок годности (срок хранения) 24 месяца может быть подтвержден с помощью статистического анализа данных относительно содержания продукта разложения при условии выполнения рекомендаций, изложенных в пп. 8.13 – 8.30.		
П. 8.34.	<u>При применении вышеописанного подхода ожидается, что среднее значение количественного показателя качества (например, количественное определение, продукты деградации) будет соответствовать критериям приемлемости до конца периода повторных испытаний или срока годности при 95 %-ном доверительном уровне.</u> Если используется подход, описанный выше, можно ожидать, что среднее значение количественного показателя (например, результат количественного определения, содержания продуктов деградации) остается в рамках критериев приемлемости до истечения периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) с доверительной вероятностью 95 %. <u>Подход, описанный выше, допускается использовать для определения периода повторных испытаний или</u>		Учтено.

	<u>срока годности одной серии, отдельных серий или нескольких серий, после объединения данных с использованием надлежащих статистических тестов, описанных ниже.</u> Описанный выше подход может быть использован для оценки периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) для единичной серии, отдельных серий или множества серий в случае объединения данных после соответствующих статистических проверок, описанных в пп. 8.35—8.38.		
Примечание рисунок 1.	Редакционная правка.		Учтено.
Примечание рисунок 2.	Редакционная правка.		Учтено.
Название раздела.	Редакционная правка.		Учтено.
П. 8.35.	<u>Период повторных испытаний фармацевтических субстанций или срок годности лекарственных препаратов, представленных в одной дозировке, одной вместимостью контейнера и (или) номинальным объемом, как правило, определяется по результатам изучения стабильности, по меньшей мере, трех серий. При анализе данных таких однофакторных исследований с одной серией по полному плану допускается использовать два статистических подхода.</u> Для АФС или лекарственного препарата с одной дозировкой и при одном размере контейнера и (или) объеме наполнения период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), как правило, оценивают на основании данных по стабильности как минимум для трех серий. При анализе данных таких полных однофакторных исследований, проводимых отдельно для каждой серии, можно рассмотреть два статистических подхода. <u>Первый направлен на установление того, подтверждают ли данные всех серий предлагаемый период повторных испытаний или срок годности.</u> Цель первого подхода — определить, подтверждают ли данные, полученные отдельно для всех серий, предлагаемый период до		

	проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения). <u>Цель второго, теста на объединяемость, — определить, допустимо ли объединение данных различных серий в целях получения единой величины периода повторных испытаний или срока годности.</u>Цель второго подхода (проверки однородности выборки) — определить, можно ли данные для различных серий объединить для проведения общей оценки единого периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения).		
П. 8.36.	<u>Оценка того, все ли серии подтверждают предлагаемый период повторных испытаний или срок годности</u>Оценка данных для подтверждения предложенного периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) для всех серий. <u>Целью подхода является определение, насколько полученный по результатам исследований период повторных испытаний или срок годности всех серий длиннее предлагаемого.</u> Сначала, используя <u>процедуру</u>Цель этого подхода — оценить, являются ли установленные периоды до проведения повторных испытаний или сроки годности (сроки хранения) для всех серий более длительными по сравнению с предложенными. Используя процедуру, описанную в пп. 8.32 – 8.43, <u>на основании отдельных точек пересечения, отдельных наклонов и объединенной среднеквадратической ошибки, рассчитанной для всех серий, необходимо оценить период повторных испытаний или срок годности каждой серии.</u> Если расчетный период повторных испытаний или срок годности каждой серии длиннее предлагаемого, то <u>предлагаемый период повторных испытаний или срок годности считается приемлемым при условии соблюдения рекомендаций по экстраполяции,</u> <u>изложенных в</u>сначала необходимо определить периоды		Учтено.

~~до проведения повторных испытаний или сроки годности (сроки хранения) для отдельных серий с помощью индивидуальных точек пересечения, индивидуальных наклонов кривой и объединенной среднеквадратичной погрешности, рассчитанной для всех серий.~~

~~Если установленный таким образом для каждой серии период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) превышает предложенный, то предложенный период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), как правило, считается приемлемым при условии выполнения указаний относительно экстраполяции, приведенных в пп. 8.13 – 8.30.~~

Проводить тест на объединяемость и определять наиболее упрощенную модель (the most reduced model), как правило, не требуется. Вместе с тем, если один или более расчетных периодов повторных испытаний или сроков годности короче предлагаемого, в целях определения, допускается ли объединение серий для обоснования более длительного периода повторных испытаний или срока годности, проводят тест на объединяемость. ~~Как правило, нет необходимости проверять возможность объединения данных или устанавливать наиболее сокращенную модель. Однако если один или несколько установленных таким образом периодов до проведения повторных испытаний или сроков годности (сроков хранения) меньше предложенного, может быть проведена проверка возможности объединения данных для разных серий с целью установления более длительного периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения).~~

Описанный выше подход также допустим в рамках процесса объединения, описанного в ~~Приведенный выше подход может быть применен во время процесса~~

	объединения данных, описанного в пп. 8.37 – 8.47. <u>Если линии регрессии отдельных серий имеют общий наклон и расчетные периоды повторных испытаний или сроки годности, основанные на общем наклоне и отдельных точках пересечения, находятся дальше предлагаемого периода повторных испытаний или срока годности, то продолжать тест на объединяемость точек пересечения, как правило, не требуется.</u> Если установлено, что линии регрессии для серий имеют общий наклон, и все установленные периоды до проведения повторных испытаний или сроки годности (сроки хранения), основанные на общем наклоне и индивидуальных точках пересечения, являются более длительными по сравнению с предложенным периодом до проведения повторных испытаний или сроком годности (сроком хранения), то, как правило, нет необходимости продолжать проверку возможности объединения данных относительно точек пересечения.		
П. 8.37.	<u>Оценка объединяемости данных разных серий</u> Проверка возможности объединения данных для нескольких серий (проверка однородности выборки). <i>Ковариационный анализ</i> <u>Перед объединением данных нескольких серий в целях определения периода повторных испытаний или срока годности необходимо провести предварительный статистический тест, чтобы определить, имеют ли линии регрессии разных серий общий наклон и общую нулевую точку пересечения. Для выявления различий между наклонами и точками пересечения линий регрессии различных серий допускается проведение ковариационного анализа (ANCOVA), в котором время принимается за ковариату. Каждый из указанных тестов необходимо проводить при уровне значимости, равном 0,25, чтобы компенсировать ожидаемую низкую мощность исследования вследствие относительно небольшого размера выборки, характерного для</u>		Учтено.

	<u>типичного формализованного исследования стабильности</u> Перед объединением данных для нескольких серий с целью установления периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) необходимо провести предварительную статистическую проверку, чтобы определить, имеют ли линии регрессии для разных серий одинаковый наклон и общую точку пересечения с осью ординат. Если время считается ковариантой, для проверки различий в наклонах и точках пересечения линий регрессии для разных серий может применяться ковариационный анализ (ANCOVA). Каждую из этих проверок следует проводить с использованием уровня значимости 0,25, чтобы компенсировать ожидаемые низкие возможности плана исследований вследствие относительно ограниченного объема выборки при обычных исследованиях стабильности. <u>Если по результатам теста гипотеза о равенности наклонов отвергается (т.е. имеются значимые различия между наклонами разных серий), то объединять данные различных серий недопустимо. Период повторных испытаний или срок годности отдельных серий по результатам исследования стабильности можно определить, придерживаясь подхода, описанного в</u> Если при проверке не подтверждается гипотеза о равенстве наклонов (то есть, если имеются значительные различия в наклонах для разных серий), считается неприемлемым объединение данных для всех серий. Периоды до проведения повторных испытаний или сроки годности (сроки хранения) для отдельных серий при исследованиях стабильности могут быть оценены с помощью подхода, описанного в пп. 8.32 – 8.34, с использованием отдельных точек пересечения, отдельных наклонов и объединенной среднеквадратической ошибки среднего, рассчитанной для всех серий. Периодом повторных испытаний или		
--	---	--	--

сроком годности всех серий принимается значение серии с наименьшей оценкой при использовании индивидуальных точек пересечения, индивидуальных наклонов и объединенной среднеквадратичной погрешности, рассчитанной для всех серий. В качестве периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) для всех серий необходимо выбрать самый короткий период из рассчитанных для отдельных серий.

Если по результатам теста гипотеза о равенности точек пересечения отвергается, но не отвергается гипотеза о равенности наклонов (т.е. имеются значимые различия между точками пересечения разных серий, но значимые различия между наклонами отсутствуют), то допускается объединить данные с целью расчета общего наклона. Период повторных испытаний или срок годности отдельных серий по результатам исследования стабильности необходимо определить, придерживаясь подхода, описанного в

Если при проверке не подтверждается гипотеза об одинаковых точках пересечения, но подтверждается равенство наклонов (то есть, имеются значительные различия точек пересечения, но отсутствуют значительные различия в наклонах для разных серий), данные можно объединить для расчета общего наклона. Периоды до проведения повторных испытаний или сроки годности (сроки хранения) для отдельных серий при исследовании стабильности следует устанавливать с помощью подхода, описанного в пп. 8.32 – 8.34, с использованием общего наклона и отдельных точек пересечения. Периодом повторных испытаний или сроком годности всех серий принимается значение серии с наименьшей оценкой, используя общий наклон и индивидуальные точки пересечения. В качестве периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) для всех серий требуется выбрать самый

короткий период из рассчитанных для отдельных серий. Если по результатам теста гипотеза о равенности наклонов и точек пересечения при уровне значимости 0,25 не отвергается (т.е. значимые различия между наклонами и точками пересечения разных серий отсутствуют), то допускается объединить данные всех серий. Единый период повторных испытаний или срок годности определяется на основании объединенных данных с помощью подхода, описанного в ~~Если проверка при уровне значимости 0,25 подтверждает равенство наклонов и точек пересечения (то есть, отсутствуют значительные различия в наклоне и точках пересечения для разных серий), данные для всех серий можно объединить. На основании объединенных данных с помощью подхода, описанного в~~ пп. 8.32 – 8.34, ~~в отношении всех серий. Расчетный период повторных испытаний или срок годности, полученный на основании объединенных данных, как правило, длиннее такого периода или срока отдельных серий, поскольку вследствие увеличения объема данных при их объединении ширина доверительного(ых) предела(ов) среднего станови(я)тся уже. может быть рассчитан единый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), который применим для всех серий. Установленный на основании объединенных данных период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), как правило, продолжительнее периода, установленного на основании данных для отдельных серий, поскольку доверительный интервал (интервалы) для среднего значения будет сужаться по мере увеличения числа данных при объединении серий.~~

При правильном порядке проведения теста на объединяемость сначала тестируется объединяемость наклонов, затем — точек пересечения. Для определения периода повторных испытаний или срока годности

	<u>допускается использовать наиболее упрощенную модель (т.е. отдельные наклоны, общий наклон с отдельными точками пересечения или общий наклон и общую точку пересечения).</u> Описанную выше проверку возможности объединения данных для разных серий необходимо проводить в правильном порядке таким образом, чтобы проверка величин наклонов была проведена раньше, чем проверка значений точек пересечения. Для установления периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) может быть выбрана наиболее сокращенная модель в зависимости от ситуации (отдельные наклоны, общий наклон с отдельными точками пересечения или общий наклон с общей точкой пересечения).		
П. 8.38.	<u>Помимо описанной выше для определения периода повторных испытаний или срока годности допускается использовать другие статистические процедуры. Например, если заранее можно определить приемлемые различия между наклонами или средний период повторных испытаний либо срок годности серий, то для оценки эквивалентности наклонов и среднего периода повторных испытаний или срока годности допускается использовать соответствующие процедуры с целью проверки объединяемости данных. Однако такую процедуру необходимо заранее описать, оценить и обосновать, а также, в соответствующих случаях, согласовать с уполномоченным органом. Для подтверждения приемлемости статистических свойств альтернативной процедуры целесообразно проведение моделирования (если применимо).</u> При установлении периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) могут использоваться статистические методы, отличающиеся от описанных выше. Например, если можно заранее принять решение относительно приемлемых различий в наклоне или в средней величине периода до проведения повторных		Учтено.

	испытаний или срока годности (срока хранения) для разных серий, то для определения возможности объединения данных может быть использована подходящая методика оценки эквивалентности наклонов или средней величины периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения). Однако такую методику необходимо заранее разработать, оценить, обосновать и, при необходимости, согласовать с уполномоченным органом государства-члена Союза. Чтобы доказать, что статистические свойства выбранной альтернативной методики являются подходящими, может быть полезно провести исследование путем моделирования (если это возможно).		
Название раздела.	Редакционная правка.		Учтено.
П. 8.39.	<u>Стабильность лекарственного препарата в многофакторном исследовании по полному плану может в некоторой степени отличаться в зависимости от комбинации факторов. При анализе таких данных возможны два подхода</u>При полных исследованиях для комбинации факторов стабильность лекарственного препарата может до некоторой степени отличаться для разных комбинаций факторов. При анализе таких данных могут быть использованы два подхода. <u>Первый направлен на установление того, подтверждают ли данные всех комбинаций факторов предлагаемый период повторных испытаний или срок годности.</u>Цель первого подхода — определить, подтверждают ли данные для всех комбинаций факторов предлагаемый срок годности (срок хранения). <u>Цель второго, теста на объединяемость, — определить, допустимо ли объединение данных различных комбинаций факторов в целях получения единой величины периода повторных испытаний или срока годности.</u>Цель второго подхода (проверки однородности выборки) — определить, можно ли данные для		Учтено.

	различных комбинаций факторов объединить для проведения общей оценки единого срока годности (срока хранения).		
П. 8.40.	<u>Оценка того, все ли комбинации факторов подтверждают предлагаемый срок годности</u>Оценка возможности подтверждения срока годности (срока хранения) при всех комбинациях факторов. <u>Целью подхода является определение того, насколько рассчитанный по результатам исследований срок годности всех комбинаций факторов длиннее предлагаемого. Необходимо построить статистическую модель, включающую все необходимые факторы и комбинации факторов, описанную в</u>Цель этого подхода — оценить, являются ли установленные сроки годности (сроки хранения) для всех комбинаций факторов более длительными, чем предлагаемый срок годности (срок хранения). Статистическая модель, включающая все соответствующие факторы и комбинации факторов, должна быть построена таким образом, как описано в п. 8.37 (ковариационный анализ), и для каждого варианта <u>каждого фактора и каждой комбинации факторов необходимо определить сроки годности</u>а срок хранения следует рассчитать для каждого значения каждого фактора и каждой комбинации факторов. <u>Если все сроки годности, рассчитанные по оригинальной модели длиннее предлагаемого, то дальнейшее построение модели не требуется, а предлагаемый срок годности считается приемлемым при условии соблюдения рекомендаций, изложенных в</u>Если все сроки годности (сроки хранения), установленные с помощью первоначальной модели, превышают предложенный срок годности (срок хранения), построение следующей модели не считают необходимым, а предложенный срок годности (срок хранения), как правило, является подходящим при условии соблюдения указаний, приведенных в пп. 8.13 –		Учтено.

	8.30. <u>Если один или более расчетных сроков годности короче предлагаемого, строят модель, описанную в</u> Если один или несколько рассчитанных сроков годности (сроков хранения) короче предложенного срока годности (срока хранения), может быть проведено построение модели, как описано в п. 8.44 (ковариационный анализ). <u>Однако до установления того, подтверждают ли данные предлагаемый срок годности, построение окончательной модели не требуется. Сроки годности можно рассчитывать на любой стадии процесса построения модели, и если сроки годности на всех стадиях длиннее предлагаемого, дальнейшие усилия по упрощению модели не требуются.</u> Однако не требуется описывать окончательную модель перед оценкой того, подтверждают ли данные предложенный срок годности (срок хранения). Сроки годности (сроки хранения) могут быть рассчитаны на каждой стадии процесса построения модели, и, если все сроки годности (сроки хранения) на любой стадии более продолжительные, чем предложенный, нет необходимости пытаться прийти к более сокращенной модели. <u>По сравнению с подходом, описанным в</u> Этот подход может упростить анализ данных сложного исследования <u>стабильности для комбинации факторов по сравнению с анализом данных, описанным в п. 8.44 (ковариационный анализ), такой подход позволяет упростить анализ результатов сложного многофакторного исследования стабильности.</u>		
П. 8.41.	<u>Проверка объединяемости данных разных серий</u> Проверка возможности объединения данных (проверка однородности выборки). <u>Объединение данных различных комбинаций факторов до статистического подтверждения возможности такого объединения не допускается.</u> Данные по стабильности для различных комбинаций факторов объединять не		Учтено.

	следует, если возможность такого объединения не подтверждена с помощью статистической проверки.		
П. 8.42.	<u>Проверка объединяемости данных только по фактору «серия»</u>Проверка возможности объединения факторов только для разных серий. <u>Если каждая комбинация факторов рассматривается отдельно, то проверять на объединяемость данные о стабильности допускается только по сериям, а срок годности по комбинациям факторов, не являющихся фактором «серия», следует определять отдельно согласно процедуре, описанной в</u> Если каждую комбинацию факторов рассматривать отдельно, то данные по стабильности могут быть проверены только относительно возможности объединения данных для разных серий, а срок годности (срок хранения) для каждой комбинации факторов может быть рассчитан отдельно с применением процедуры, описанной в пп. 8.35 – 8.38. <u>Например, в отношении лекарственного препарата, представленного в двух дозировках и четырех вместимостях контейнера, необходимо проанализировать восемь совокупностей данных из 2×4 комбинаций «дозировка–вместимость контейнера» и соответственно отдельно оценить восемь сроков годности. Если поставлена задача определения единого срока годности для всех комбинаций факторов, то таким сроком выбирается наиболее короткий. Однако такой подход не использует преимущества данных всех комбинаций факторов, поэтому, срок годности, в целом, получается короче, чем при использовании подхода, описанного</u> Например, для лекарственного препарата с двумя дозировками, который может быть упаковано в контейнеры четырех размеров, могут быть проанализированы восемь наборов данных, полученных для 2х4 комбинаций «дозировка – размер упаковки», и, соответственно, следует рассчитать восемь отдельных сроков годности (сроков хранения). Если желательно		Учтено.

	определить единый срок годности (срок хранения), то сроком годности (сроком хранения) для лекарственного препарата следует считать самый короткий из сроков годности (сроков хранения), рассчитанных для всех комбинаций факторов. Однако такой подход не использует преимущества, связанного с наличием данных для всех комбинаций факторов, и, как правило, приводит к установлению более коротких сроков годности (сроков хранения), чем подход, описанный ниже.		
П.8.43.	<u>Проверка объединяемости данных по всем факторам и их комбинациям</u>Проверка возможности объединения данных для всех значений факторов и комбинаций факторов. <u>Если данные о стабильности тестируются на объединяемость по всем факторам и комбинациям факторов и результаты подтверждают допустимость объединения данных, то реально получить единый срок годности, который был бы длиннее срока, полученного при его определении на основании отдельных комбинаций факторов. Такой срок годности длиннее, поскольку вследствие увеличения объема данных при объединении серий, дозировок, вместимостей контейнера и (или) номинальных объемов ширина доверительного(ых) предела(ов) среднего станови(я)тся уже.</u>Если проверяют возможность объединения данных по стабильности для всех значений факторов и комбинаций факторов, и результаты проверки свидетельствуют о возможности объединения данных, как правило, можно получить единый более длительный срок годности (срок хранения), чем установленный на основании данных для отдельных комбинаций факторов. Срок годности (срок хранения) более длителен, поскольку доверительный интервал (интервалы) для среднего значения будет сужаться по мере увеличения количества данных при их		Учтено.

	объединении относительно разных серий, дозировок, размеров контейнера и/или объемов наполнения и т.д.		
П. 8.44.	<u>Для выявления различий между наклонами и точками пересечения линий регрессии различных факторов и комбинаций факторов допускается проведение ковариационного анализа. Цель такой процедуры — проверить, возможно ли в целях установления единого срока годности объединение данных о различных комбинациях факторов.</u> Для проверки различий наклона и точек пересечения линий регрессии в случае данных для разных значений факторов и комбинаций факторов может применяться ковариационный анализ. Цель этой процедуры — определить, можно ли данные, полученные для разных комбинаций факторов, объединить для установления единого срока годности (срока хранения). <u>-Полная статистическая модель должна включать параметры «точка пересечения» и «наклон» всех основных эффектов и эффектов взаимодействия, а также параметр, отражающий случайную ошибку измерений. Если представлено обоснование, что взаимодействия высоких порядков крайне незначимы, то включать в модель эти параметры, в целом, не требуется. Если аналитические результаты первой временной точки получены для готовой лекарственной формы до ее упаковки, то для вместимости контейнера допускается исключить из полной модели параметр «точка пересечения», поскольку результаты различных вместимостей контейнера и (или) номинальных объемов совпадают.</u> Полная статистическая модель должна включать значения точек пересечения и величину наклонов для всех главных эффектов и эффектов взаимодействия, а также значение, отражающее случайную погрешность измерения. Если может быть обосновано, что взаимодействия высшего порядка очень малы, то, как правило, нет необходимости включать эти значения в модель. Если в начальной точке контроля		Учтено.

лекарственный препарат анализировали до его упаковки в контейнер, то значение точки пересечения для лекарственного препарата в контейнере может быть исключено из полной модели, поскольку результаты этого анализа являются общими для различных размеров упаковки и (или) объемов наполнения.

Необходимо описать тесты на объединяемость с указанием, наблюдались ли статистически значимые различия между факторами и комбинациями факторов. При правильном порядке проведения проверки на объединяемость сначала тестируется объединяемость параметра «наклон», затем — параметра «точка пересечения», а эффекты взаимодействия тестируются до основных эффектов. Например, допускается начинать проверку параметра «наклон», затем параметра «точка пересечения» высших порядков взаимодействия и продолжать ее путем проверки сначала параметра «наклон», а затем параметра «точка пересечения» простых основных эффектов. Полученную наиболее упрощенную модель (после установления статистической значимости всех оставшихся параметров) допускается использовать для определения сроков годности. Следует детально изложить результаты проверки возможности объединения данных для установления наличия статистически значимых различий для разных факторов и комбинаций факторов. Как правило, проверку возможности объединения следует проводить в правильном порядке таким образом, чтобы величины наклонов проверить раньше, чем точки пересечения, а данные для эффектов взаимодействия — раньше, чем данные для главных эффектов. Например, проверку можно начать с наклонов и затем точек пересечения для взаимодействия высшего порядка, а продолжить проверкой наклонов и затем точек пересечения для простых главных эффектов.

Все тесты необходимо проводить при приемлемых

уровнях значимости. В отношении параметров, включающих параметр «серия», рекомендуется использовать 0,25-ный уровень значимости, для остальных параметров — 0,05. Если по результатам теста на объединяемость выясняется, что объединять данные различных комбинаций факторов допускается, то определение срока годности осуществляется с помощью процедуры, описанной в
~~Для установления сроков годности (сроков хранения) может использоваться наиболее сокращенная модель, полученная при условии, что все остающиеся значения являются статистически значимыми. Все проверки следует проводить с использованием соответствующих уровней значимости. Рекомендуется применять уровень значимости 0,25 для данных, полученных для разных серий, а уровень значимости 0,05 для данных, связанных с разными значениями факторов или комбинациями факторов. Если такая проверка свидетельствует о возможности объединения данных для разных комбинаций факторов, срок годности (срок хранения) может быть определен согласно методике, описанной в пп. 8.32 – 8.34, для объединенных данных использованием объединенных данных.~~

Если по результатам проверки на объединяемость обнаруживается, что данные некоторых факторов или комбинаций факторов не подлежат объединению, возможны два сценария:

i) для каждого варианта факторов и комбинаций факторов, оставшихся в модели, срок годности определяется отдельно или

в качестве единого срока годности выбирается наиболее короткий из всех вариантов факторов и комбинаций факторов.
~~Если такие проверки показали, что данные для определенных значений факторов или комбинаций факторов объединять не следует, может быть применен один из двух подходов:~~

	i) может быть установлен отдельный срок годности (срок хранения) для образцов, соответствующих каждому оставшемуся в модели значению фактора или каждой комбинации факторов; может быть установлен единый срок годности (срок хранения) на основании самого короткого из определенных для образцов, соответствующих всем оставшимся в модели значениям фактора или всем комбинациям факторов.		
П. 8.45.	<u>Помимо описанной выше допускается использовать другие статистические процедуры 2–6. Например, для оценки эквивалентности наклонов и среднего срока годности допускается использовать соответствующие процедуры с целью теста на объединяемость данных. Однако такую процедуру необходимо заранее описать, оценить и обосновать, а также, в соответствующих случаях, согласовать с уполномоченным органом. Для подтверждения приемлемости статистических свойств альтернативной процедуры целесообразно проведение симуляций (если применимо).</u> Могут быть использованы другие статистические методы, отличающиеся от приведенных выше. Например, для определения возможности объединения данных может применяться подходящая методика оценки эквивалентности наклонов или средней величины срока годности (срока хранения). Однако такую методику необходимо заранее установить, оценить, надлежащим образом обосновать и, при необходимости, согласовать с уполномоченным органом государства-члена союза. Чтобы доказать, что статистические свойства выбранной альтернативной методики являются подходящими, может быть полезно провести исследование путем моделирования (если это возможно).		Учтено.
Название раздела.	Редакционная правка.		Учтено.
П. 8.46.	<u>Описанные в разделе В.3 статистические процедуры допускается использовать при анализе данных о</u>		Учтено.

стабильности, полученных по результатам исследования крайних вариантов. Например, в отношении лекарственного препарата, представленного в трех дозировках (S1, S2 и S3) и трех вместимостях контейнеров (P1, P2 и P3), которые были изучены в исследовании крайних вариантов, в соответствии с которым испытывались лишь два крайних варианта вместимости контейнера (P1 и P3), будет получено 6 совокупностей данных из 3×2 комбинаций «дозировка–вместимость контейнера». Для определения срока годности данные допускается анализировать отдельно в соответствии с

~~Для анализа данных по стабильности, полученных при исследовании по плану, предусматривающему выбор крайних значений, могут применяться статистические методы, описанные в пп. 8.39 – 8.45. Например, для лекарственного препарата, имеющего три дозировки (C1, C2 и C3) и три размера упаковки (V1, V2 и V3) и исследуемого согласно плану, предусматривающему выбор крайних значений, когда испытывают лекарственный препарат только в контейнерах с двумя крайними значениями размеров (V1 и V3), будут получены шесть наборов данных для 3×2 комбинаций «дозировка – размер упаковки». Данные могут быть проанализированы отдельно для каждой из шести комбинаций, чтобы установить срок годности (срок хранения) согласно указаниям п. 8.42, или перед определением срока годности провести тест на объединяемость в соответствии с~~

или может быть проведена проверка возможности объединения данных перед установлением срока хранения согласно пп. 8.43 – 8.45.

Исследование крайних вариантов предполагает, что стабильность крайних вариантов дозировок и вместимостей контейнеров отражает стабильность промежуточных. Если, согласно статистическому анализу, стабильность крайних дозировок или

	<u>вместимостей контейнеров различается, промежуточные дозировки и вместимости контейнеров признаются не более стабильными, чем наименее стабильный крайний вариант. Например, если P1 из вышеописанного примера исследования крайних вариантов менее стабилен, чем P3, то срок годности P2 не должен превышать таковой для P1. Интерполяция между P1 и P3 не допускается.</u> План исследований, предусматривающий выбор крайних значений, предполагает, что стабильность лекарственного препарата с промежуточными значениями дозировки или промежуточными размерами контейнера приравнивается к стабильности образцов с крайними значениями. Если статистический анализ показывает, что стабильность лекарственного препарата с крайними значениями дозировки или крайними размерами контейнера различна, лекарственный препарат с промежуточными значениями дозировки или промежуточными размерами упаковки приравнивается к наименее стабильному лекарственному препарату с крайним значением критерия. Например, если установлено, что лекарственный препарат с размером контейнера V1 из приведенного выше плана выбора крайних значений менее стабилен, чем лекарственный препарат с размером контейнера V3, то срок хранения для лекарственного препарата с размером контейнера V2 не должен превышать срок годности (срок хранения) для лекарственного препарата с размером контейнера V1. Интерполяцию данных для лекарственных препаратов с размерами контейнеров V1 и V3 проводить не следует.		
П. 8.47.	<u>Согласно матричному методу, в каждой отдельно взятой временной точке изучается только доля от общего количества проб. В связи с этим необходимо удостовериться, что все факторы и комбинации факторов, способные повлиять на определение срока</u>		Учтено.

годности, испытаны надлежащим образом. Для полноценной интерпретации результатов исследования и определения срока годности, необходимо руководствоваться определенными обоснованными предположениями. Например, предположение о том, что стабильность испытанных проб отражает стабильность всех проб, должно быть валидным. Кроме того, если план несбалансирован, то некоторые факторы или взаимодействия факторов могут выпасть из исследования. Более того, в отношении различных вариантов комбинаций факторов, подлежащих объединению, может выдвигаться предположение, что взаимодействия факторов высшего порядка незначимы. Поскольку статистически проверить предположение о незначительности параметров высшего порядка, как правило, невозможно, применение матричного метода возможно только при обоснованном предположении, подкрепленном дополнительными данными, что такие взаимодействия действительно незначительны.

~~Матричное планирование предполагает, что в любой определенной точке контроля испытывают только часть из общего количества образцов. Следовательно, важно убедиться в том, что были испытаны надлежащим образом все образцы со всеми теми значениями фактора или с теми комбинациями факторов, которые могут повлиять на оценку срока годности (срока хранения). Для достоверной интерпретации результатов исследования и установления срока годности (срока хранения) необходимо сделать и обосновать некоторые предположения. Например, следует обосновать предположение относительно того, что стабильность испытываемых образцов характеризует стабильность всех образцов. Кроме того, если план исследований не продуман, некоторые значения факторов или комбинации факторов могут не поддаваться оценке.~~

Более того, чтобы можно было объединить данные для различных значений в комбинациях факторов, может быть сделано предположение, что взаимодействия высшего порядка ничтожно малы. Поскольку обычно невозможно статистически проверить предположение относительно того, что значения взаимодействий высшего порядка ничтожно малы, матричное планирование следует применять только в том случае, когда на основании данных, дополнительно подтверждающих стабильность, справедливо предположить, что эти взаимодействия действительно ничтожно малы.

Для анализа данных о стабильности, полученных по результатам исследования с применением матричного метода, допускается использовать статистическую процедуру, описанную ~~Описанная~~ в пп. 8.39—8.45. В статистическом анализе необходимо четко описать использованные процедуру и предположения. В частности, необходимо перечислить предположения, лежащие в основе модели, в которой параметры «взаимодействия» незначительны. Если для исключения из модели взаимодействий факторов использовалась предварительная процедура, ее необходимо описать и обосновать. Необходимо описать конечную модель, которая использовалась для определения срока годности. Определение срока годности необходимо осуществить по каждому из оставшихся в модели параметров. Использование матричного метода может давать заниженное значение срока годности, чем при использовании полного плана. ~~процедура статистической обработки может применяться к анализу данных по стабильности, полученных при проведении исследований по матричному планированию. При статистическом анализе необходимо четко указать используемую методику и сделанные предположения. Например, необходимо указать лежащее в основе~~

	модели предположение относительно того, что значения взаимодействия ничтожно малы. Если проводится предварительная проверка с целью исключения из модели взаимодействий факторов, следует описать и обосновать применяемую процедуру. Следует указать окончательную модель, на которой основывается оценка срока годности (срока хранения). Оценку срока годности (срока хранения) следует проводить относительно каждого из значений, оставшихся в модели. Использование матричного планирования может привести к тому, что установленный срок годности (срок хранения) будет короче, чем полученный при проведении полных исследований. Если один план исследований предусматривает выбор крайних значений и матричное планирование, может <u>допускается</u> применить<u>применяется</u> статистическую метод<u>процедуру</u>, описанную в<u>в</u> пп. 8.39 – 8.45.		
П. 9.1.	В настоящем разделе приведены требования к данным о стабильности, которые необходимо представить с целью обоснования внесения изменений в регистрационное досье. В разделе представлены общие рекомендации о внесении изменений IA и IB типов и рассматриваются требования к данным при наиболее частых изменениях II типа <u>но испытанию стабильности лекарственных препаратов при изменениях в регистрационном досье после его утверждения в дополнение к положениям приложений № 1920 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, установленных Евразийской экономической комиссией. Настоящий раздел разъясняет и дополняет требования, предъявляемые к стабильности АФС и лекарственных препаратов, содержащиеся в Приложении № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в Евразийском экономическом союзе (далее — «Приложение № 19»).</u>		Учтено.
П. 9.2.	Положения этого <u>настоящего</u> раздела применимы к		Учтено. За исключением

	АФС и соответствующим лекарственным препаратам, полученным путем химического синтеза, <u>а также растительное сырье, растительные продукты и растительные лекарственные препараты. Радиофармацевтические препараты, биологические/иммунологические препараты и препараты, полученные биотехнологическим путем, не входят в сферу применения настоящего руководства.</u>		растительных продуктов и сырья.
П. 9.3.	<u>Если вносимые изменения требуют получения данных о стабильности готового препарата или фармацевтической субстанции, необходимые исследования стабильности, включая серии, по которым взяты обязательства, во всех случаях следует продолжать в течение одобренного срока годности/периода повторных испытаний; если при хранении обнаруживаются какие-либо проблемы со стабильностью, например, несоответствие (в том числе потенциальное) спецификации, необходимо немедленно оповестить об этом уполномоченные органы.</u> В случае изменений, относящихся к данным по стабильности лекарственного препарата или АФС, исследования стабильности, включая контролируемые партии, всегда должны продолжаться до окончания утвержденного срока годности (срока хранения) или периода до проведения повторных испытаний. Уполномоченный орган государства-члена союза должен быть немедленно проинформирован относительно появления проблемы со стабильностью при хранении, например, стабильностью показателей, выходящих, или потенциально выходящих, за пределы спецификации.		Учтено.
П. 9.4.	<u>Объем и план исследований стабильности в целях внесения изменений определяется знанием и опытом, накопленными по результатам изучения фармацевтических субстанций и готовых препаратов. Необходимо учитывать доступные сведения, такие как:</u> Объем и содержание исследований, необходимых для подтверждения эквивалентности новых условий		Учтено.

	производства ранее утвержденным, а также информации, представляемой в уполномоченный орган государства-члена союза, определяется характером изменений и должен основываться на знаниях и приобретенном опыте исследований АФС и лекарственного препарата. <u>i) В случае фармацевтических субстанций: профиль стабильности, включая результаты стресс-испытаний, если применимо (за исключением растительных препаратов); дополнительные данные; основные данные по результатам исследований в условиях долгосрочных и ускоренных* испытаний.</u> <u>ii) В случае готовых препаратов: дополнительные данные; основные данные по результатам исследований в условиях долгосрочных и ускоренных* испытаний</u>Для АФС принимают во внимание результаты стрессовых испытаний, данные, дополнительно подтверждающие стабильность, а также первичные данные ускоренных и долгосрочных испытаний стабильность. Для лекарственного препарата принимают во внимание данные, дополнительно подтверждающие стабильность, а также первичные данные ускоренных и долгосрочных испытаний.		
П. 9.5.	<u>При любых изменениях заявитель определяет, повлияют ли вносимые изменения на показатели качества и стабильность фармацевтических субстанций и (или) готовых препаратов и, как следствие, на их стабильность.</u>Во всех случаях изменений заявитель должен исследовать, будет ли намеченное изменение оказывать влияние на характеристики качества АФС и (или) лекарственного препарата, на их стабильность, безопасность и эффективность продукции.		Учтено.
П. 9.6.	Редакционная правка.		Учтено.
П. 9.7.	<u>Результаты исследований стабильности измененной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, включая запрошенный промежуток времени,</u>		Учтено.

	<u>описанный ниже, с использованием долгосрочных и ускоренных условий испытаний, следует сравнить с исследованиями, проведенными с неизменной фармацевтической субстанцией или готовым препаратом. Это обеспечивает отсутствие негативного влияния на профиль стабильности, т.е. пределы спецификаций на фармацевтическую субстанцию или лекарственный препарат будут соблюдаться на конец предложенного периода повторных испытаний или срока годности. Сравнительные данные неизменного препарата, подаваемые с изменением, могут проистекать из прошлых исследований</u> Результаты исследований стабильности измененной АФС (лекарственного препарата) в течение указанных ниже периодов времени в ходе долгосрочных и ускоренных испытаний следует сравнить с исследованиями, проведенными с неизменной АФС (лекарственным препаратом). Это гарантирует, что изменение не оказывает негативного влияния на профиль стабильности, т.е. пределы спецификации АФС (лекарственного препарата) будут по-прежнему приемлемы в конце предлагаемого периода хранения до проведения повторных испытаний (в течение срока годности). Направляемые сравнительные данные для неизменного и измененного лекарственных препаратов могут быть получены в предыдущих исследованиях. <u>В отношении растительного сырья, растительных продуктов и соответствующих растительных лекарственных препаратов также должны применяться Требования Союза к качеству растительных лекарственных препаратов и Требования Союза к спецификациям растительных лекарственных препаратов. При наличии обоснования заявителя и при четком указании в информации о препарате о том, что условия хранения ниже 25 °C, испытание растительного сырья и растительных препаратов в условиях</u>		
--	--	--	--

	<u>ускоренного хранения или в промежуточных условиях хранения допускается не проводить.</u> <u>Если допустима экстраполяция следует обратиться к подразделу «Анализ данных».</u>		
П. 9.8.	<u>Изменения I типа В соответствии с настоящими Требованиями к изменениям, не требующим подачи нового заявления на регистрацию, относятся:</u> i) <u>Если вносимые изменения в регистрационное досье удовлетворяет критериям изменений IA типа, описанным в Приложении № 19, и необходимы данные о стабильности, минимальный объем требуемых данных определен в Дополнении V к Приложению № 19</u> существенные изменения категории II. Эти изменения могут вноситься только после получения письменного разрешения уполномоченного органа государства-члена союза (принцип: «получи разрешение и делай»). При этом сохраняются без изменения номер и исходный срок действия регистрации лекарственного препарата; ii) несущественные изменения категории IB. Эти изменения могут вноситься при условии письменного уведомления уполномоченного органа государства-члена союза и при отсутствии отказа (согласие по умолчанию) по истечении одного месяца со дня подачи заявки на изменение или дополнение к регистрационному досье (принцип: «дождись и делай»). В случае своего несогласия уполномоченный орган государства-члена союза может приостановить изменение, направив предприятию-изготовителю соответствующее предписание; <u>Согласно Приложению № 19, изменение IB типа является категорией по умолчанию. В Дополнении V к Приложению № 19 приводятся примеры различных вариантов изменений IB типа, которые были включены в него вместе с рекомендуемой документацией. Если изменение может повлиять на стабильность,</u>		Учтено.

	<u>необходимые на момент подачи досье данные о стабильности указаны в Дополнении V к Приложению № 19. В остальных случаях изменений IB типа по умолчанию, которые не описаны в Дополнении V к Приложению № 19 отдельно, объем необходимых данных о стабильности определяется в индивидуальном порядке. Однако необходимо учитывать специальные требования ко всем подобным изменениям, которые были включены в Дополнение V к Приложению № 19 в качестве примеров неущественные — изменения категории IA. Эти изменения осуществляются с последующим уведомлением в течение 12 месяцев (принцип: «делай и сообщи»). Информация о них включается в ежегодный обзор качества и отражается в материалах очередного инспектирования предприятия-изготовителя. Если уведомление относительно незначительных изменений категории IA отклонено, заявитель должен прекратить применять данные изменения немедленно после получения информации.</u>		
П. 9.9.	<u>Согласно Приложению № 19, под изменениями II типа понимаются значимые изменения, которые с высокой долей вероятности могут повлиять на качество, безопасность и эффективность лекарственных препаратов. Изменения II типа описаны в Дополнении V к Приложению № 19, однако в большинстве случаев требования к необходимым данным при внесении таких изменений в нем отсутствуют.</u> <u>Следующие изменения II типа касаются отдельных изменений II типа, приведенных в Дополнении V к Приложению № 19.</u> <u>Данные о стабильности, указанные ниже, должны быть частью документации, подаваемой в связи с изменением. Ниже приведены данные по стабильности измененной АФС (лекарственного препарата), которые должны быть документально представлены в уполномоченный орган государства-члена союза.</u>		Учтено.

	Данные по стабильности, изложенные ниже, должны быть частью документации при подаче изменения.		
П. 9.10.	<u>(Б.1.a.1.б) Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции или изменение производителя активной фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества) активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее: внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, обоснованной МФАФС</u> Изменение — производителя исходного сырья (реагента, промежуточного продукта), используемого в процессе производства АФС, или изменение производителем (включая соответствующие площадки испытаний контроля качества) АФС, для которой сертификат соответствия Европейской фармакопее не включен в состав утвержденного регистрационного досье): применение производителем АФС подтверждено мастер-файлом АФС. <u>При введении производителя фармацевтической субстанции, обоснованного МФАФС, данные о стабильности необходимо включить в часть МФАФС производителя.</u> <u>В отношении данных о стабильности фармацевтической субстанции необходимо следовать рекомендациям, содержащимся в разделе 5.</u> <u>Если изменение показателей качества фармацевтической субстанции может привести к снижению стабильности готового лекарственного препарата, могут потребоваться дополнительные 6-месячные данные о стабильности последнего в долгосрочных и ускоренных условиях не менее двух серий, по меньшей мере, опытно-промышленных</u> Требуются результаты исследований		Учтено.

	стабильности АФС, рекомендованные в разделах 2, 4, 5, 7, 8 настоящих Требований. Если характеристики качества (состав примесей) АФС изменены так, что влияют на стабильность лекарственного препарата, рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, дополнительные данные по долгосрочному и ускоренному исследованию стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев в отношении соответствующих параметров стабильности, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий.		
П. 9.11.	<u>9.11. (Б.I.a.1.в) Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции или изменение производителя активной фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества) активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее: предлагаемый производитель использует резко отличающийся способ синтеза или условия производства, которые могут изменить важные показатели качества активной фармацевтической субстанции, такие как качественный и (или) количественный профиль примесей, требующий квалификации, или физико-химические свойства, влияющие на биодоступность.</u>Изменение исходного сырья (реагента, промежуточного продукта), используемого в процессе производства АФС или изменение производителем (включая соответствующие площадки контроля качества) АФС, для которой сертификат соответствия Европейской фармакопее не включен в состав утвержденного регистрационного досье): новый производитель использует по существу другой путь синтеза или условия производства, которые могут потенциально изменить важные характеристики		Учтено.

	качества АФС, такие как качественный и (или) количественный состав примесей требуемой квалификации или физико-химические свойства, влияющие на биоэквивалентность. <u>В</u> <u>отношении данных о стабильности фармацевтической субстанции необходимо следовать рекомендациям, содержащимся в разделе 5.</u> <u>Если изменение показателей качества фармацевтической субстанции может привести к снижению стабильности готового лекарственного препарата, могут потребоваться дополнительные 6-месячные данные о стабильности последнего в долгосрочных и ускоренных условиях не менее двух серий, по меньшей мере, опытно-промышленных. Требуются результаты исследований стабильности активной субстанции, рекомендованные в разделах 2, 4, 5, 7, 8 настоящих Требований. Если характеристики качества (содержание примесей) АФС изменены таким образом, что влияют на стабильность лекарственного препарата, рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, дополнительные данные по долгосрочному и ускоренному исследованию, стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев в отношении соответствующих параметров стабильности, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий.</u>		
П. 9.12.	<u>9.12. (Б.І.а.1.ж) Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции или изменение производителя активной фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества) активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат</u>		Учтено.

П. 9.13.	<u>соответствия Европейской Фармакопее: внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, не имеющей МФАФС и требующей существенного обновления соответствующего раздела досье по активной фармацевтической субстанции</u> Изменение производителя исходного сырья (реагента, промежуточного продукта), используемого в процессе производства АФС или изменение производителя АФС (включая соответствующие площадки испытаний контроля качества), для которой сертификат соответствия Европейской фармакопее не включен в состав утвержденного регистрационного досье): применение нового производства АФС, которое не подтверждено мастер-файлом АФС. <u>В отношении данных о стабильности фармацевтической субстанции необходимо следовать рекомендациям, содержащимся в разделе 5.</u> <u>Если изменение показателей качества фармацевтической субстанции может привести к снижению стабильности готового лекарственного препарата, могут потребоваться дополнительные 6-месячные данные о стабильности последнего в долгосрочных и ускоренных условиях не менее двух серий, по меньшей мере, опытно-промышленных.</u> Требуются результаты исследований стабильности активной субстанции, рекомендованные в разделах 2, 4, 5, 7, 8 настоящих Требований. Если характеристики качества (содержание примесей) АФС изменены таким образом, что влияют на стабильность лекарственного препарата, рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, дополнительные данные по долгосрочному и ускоренному исследованию стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий. <u>(Б.1.а.2.б) Изменения процесса производства</u>		Учтено.
----------	--	--	---------

фармацевтической субстанции: значимое изменение процесса производства фармацевтической субстанции, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата~~Изменения — процесса производства АФС: существенные изменения в процессе производства АФС, которые могут значительно влиять на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата.~~

При изменении процесса производства фармацевтической субстанции допускаются описанные ниже подходы:

Если изменение показателей качества (например, физических свойств, профиля примесей) фармацевтической субстанции может привести к снижению ее стабильности, необходимо представить сравнительные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения фармацевтической субстанции до и после ее изменения:

i) для стабильных фармацевтических субстанций — трехмесячное исследование на одной серии, по меньшей мере, опытно-промышленной (определение стабильной фармацевтической субстанции представлено в подразделе «Анализ данных»).

ii) для нестабильных фармацевтических субстанций — шестимесячное исследование на трех сериях, по меньшей мере, опытно-промышленных.

Если изменение показателей качества фармацевтической субстанции может привести к снижению стабильности готового препарата, могут потребоваться дополнительные 6-месячные данные о стабильности последнего в долгосрочных и ускоренных условиях не менее двух серий, по меньшей мере, опытно-промышленных.~~Если — характеристики — качества (например, физические — характеристики, — состав примесей) АФС изменены так, что может подвергнуться~~

	риску — ее — стабильность, — рекомендуется — получить, согласно разделам 2, 4, 5, 7, 8 настоящих Требований, сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности АФС до и после изменения: i) для АФС, известных как стабильные, в течение трех месяцев, по крайней мере, одной серии опытно-промышленного масштаба; ii) для АФС, известных как нестабильные, в течение шести месяцев, по крайней мере, трех серий опытно-промышленного масштаба. Если характеристики качества АФС изменены так, что может быть затронута стабильность лекарственного препарата, рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, дополнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий		
П. 9.14.	<u>(Б.1.а.2.г) Изменения процесса производства фармацевтической субстанции: изменение затрагивает растительный лекарственный препарат, а именно: географический источник, способ производства или приготовления. Изменение состава (вспомогательных веществ) лекарственного препарата: качественные или количественные изменения одного или более вспомогательных веществ, которые могут значительно повлиять на безопасность, качество или эффективность лекарственного препарата.</u> <u>При изменении процесса производства фармацевтической субстанции допускаются описанные ниже подходы:</u> <u>Если изменение показателей качества (например, физических свойств, профиля примесей) фармацевтической субстанции может привести к снижению ее стабильности, необходимо представить сравнительные данные о стабильности в условиях</u>		Учтено.

	<u>долгосрочного и ускоренного хранения фармацевтической субстанции до и после ее изменения:</u> <u>i) для стабильных фармацевтических субстанций — трехмесячное исследование на одной серии, по меньшей мере, опытно-промышленной (определение стабильной фармацевтической субстанции представлено в подразделе «Анализ данных»).</u> <u>ii) для нестабильных фармацевтических субстанций — шестимесячное исследование на трех сериях, по меньшей мере, опытно-промышленных.</u> <u>Если изменение показателей качества фармацевтической субстанции может привести к снижению стабильности готового препарата, могут потребоваться дополнительные 6-месячные данные о стабильности последнего в долгосрочных и ускоренных условиях не менее двух серий, по меньшей мере, опытно-промышленных.</u> Для обычных дозированных лекарственных форм (например, твердая дозированная форма с немедленным высвобождением, раствор) и в случае, если известно, что АФС является стабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий. Для лекарственных форм, с высвобождением, отличным от стандартного (например, форма с модифицированным высвобождением, таблетки, диспергируемые в полости рта, и др.), и в случае, если известно, что АФС является нестабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение 6 месяцев, по крайней мере, для 3 первичных серий. Две из 3 серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного		
--	---	--	--

	масштаба. Третья серия может быть меньшей.		
П. 9.15.	<u>(Б.І.в.1.б) Изменение первичной упаковки активных фармацевтической субстанции: качественный и (или) количественный состав для стерильных или незамороженных биологических (иммунологических) активных фармацевтических субстанций</u>Изменение массы оболочки дозированных лекарственных форм для приема внутрь или изменение в массе оболочек капсул: устойчивые в желудке, лекарственные формы с модифицированным или отложенным высвобождением, для которых оболочка является критическим фактором механизма высвобождения. <u>Примечание: настоящий раздел не распространяется на биологические и иммунологические фармацевтические субстанции.</u> <u>При изменении первичной упаковки стерильной фармацевтической субстанции допускается описанный ниже подход: необходимо представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности фармацевтической субстанции в условиях долгосрочного и ускоренного хранения двух серий, по меньшей мере, опытно-промышленных.</u>		Учтено.
П. 9.15.1.	<u>9.15.1 (Б.П.а.3.б.2) Изменение состава (вспомогательных веществ) готового препарата: качественные или количественные изменения одного или более вспомогательных веществ, которые могут существенно повлиять на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата.</u> <u>При изменении состава готового препарата допускаются описанные ниже подходы:</u> <u>В отношении стандартных лекарственных форм (например, твердые лекарственные формы с немедленным высвобождением, растворы), при условии стабильности фармацевтической субстанции, рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и</u>		Учтено.

	<u>ускоренного хранения двух серий, по меньшей мере, опытно-промышленных.</u> <u>В отношении критических лекарственных форм (например, лекарственные формы с пролонгированным высвобождением) или при нестабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения, по меньшей мере, трех основных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.</u>		
П. 9.15.2.	<u>9.15.2. (Б.П.а.4.б) Изменение массы оболочки лекарственных форм для приема внутрь или изменение массы оболочки капсулы: лекарственные формы с кишечнорастворимым, модифицированным или пролонгированным высвобождением, в которых оболочка является критическим фактором высвобождения.</u> <u>При изменении массы оболочки лекарственных форм для приема внутрь допускается описанный ниже подход: рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения, по меньшей мере, трех основных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.</u> Требуется представить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех опытно-промышленных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.		Учтено.
П. 9.16.	<u>(Б.П.а.5) Изменение концентрации однодозного, полностью вводимого парентерального препарата при</u>		Учтено.

	<u>неизменности содержания активной фармацевтической субстанции на единицу дозы (т.е. дозировки)</u>Изменение концентрации в однодозовом, полностью используемом парентеральном лекарственном препарате, когда количество АФС в единице дозы (например, дозировка) остается прежним. <u>При изменении концентрации однодозного, полностью вводимого парентерального препарата допускаются описанные ниже подходы: рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения, по меньшей мере, трех основных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.</u>		
П. 9.16.1	<u>9.16.1 (Б.П.б.1.в) Замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства готового препарата: площадка, на которой осуществляются производственные операции для биологических (иммунологических) лекарственных препаратов или лекарственных форм, произведенных с помощью сложных производственных процессов, за исключением выпуска серий, контроля серий и вторичной упаковки.</u> <u>Примечание: настоящий раздел не распространяется на биологические и иммунологические фармацевтические субстанции и соответствующих им готовые препараты.</u> <u>При изменении (замене или добавлении) производственной площадки части или всего процесса производства готового препарата допускаются описанные ниже подходы:</u> <u>Если изменение показателей качества (например, физических свойств, профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения готового</u>		Учтено.

	<u>препарата до и после его изменения:</u> i) В отношении стандартных лекарственных форм (например, твердые лекарственные формы с немедленным высвобождением, растворы), при условии стабильности фармацевтической субстанции, рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного* хранения двух серий, по меньшей мере, опытно-промышленных. ii) В отношении критических лекарственных форм (например, лекарственные формы с пролонгированным высвобождением) или при нестабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения, по меньшей мере, трех основных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей. Требуется представить сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.		
П. 9.17.	<u>(Б.П.б.3.б) Изменение процесса производства готового препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве готового препарата: значимые изменения процесса производства, которые могут оказать значимое влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата. Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата: существенные изменения в процессе</u>		Учтено.

	производства, которые могут повлиять на безопасность, качество или эффективность лекарственного препарата. <u>При изменении процесса производства готового препарата допускаются описанные ниже подходы:</u> <u>Если изменение показателей качества (например, физических свойств, профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения готового препарата до и после его изменения:</u> <u>i) В отношении стандартных лекарственных форм (например, твердые лекарственные формы с немедленным высвобождением, растворы), при условии стабильности фармацевтической субстанции, рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного* хранения двух серий, по меньшей мере, опытно-промышленных.</u> <u>ii) В отношении критических лекарственных форм (например, лекарственные формы с пролонгированным высвобождением) или при нестабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения, по меньшей мере, трех основных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.</u> Если характеристики качества (например, физические характеристики, состав примесей) лекарственного препарата изменены так, что может подвергнуться риску его стабильность, рекомендуется получить сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности до и после изменения: i) для обычных дозированных форм (например, твердые дозированные формы с обычным высвобождением,		
--	---	--	--

	растворы) и в случае, если известно, что АФС является стабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий; ii) для лекарственных форм, с высвобождением, отличным от стандартного (например, форма с модифицированным высвобождением, таблетки, диспергируемые в полости рта, и др.), и в случае, если известно, что АФС является нестабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.		
П. 9.18.	<u>(Б.П.б.3.г) Изменение процесса производства готового препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве готового препарата: введение нестандартного метода терминальной стерилизации</u> Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата: применение нестандартного метода конечной стерилизации. <u>При изменении процесса производства готового препарата допускаются описанные ниже подходы:</u> <u>Если изменение показателей качества (например, физических свойств, профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные данные о стабильности в условиях</u>		Учтено.

	<u>долгосрочного и ускоренного хранения готового препарата до и после его изменения:</u> <u>i) В отношении стандартных лекарственных форм (например, твердые лекарственные формы с немедленным высвобождением, растворы), при условии стабильности фармацевтической субстанции, рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного* хранения двух серий, по меньшей мере, опытно-промышленных.</u> <u>ii) В отношении критических лекарственных форм (например, лекарственные формы с пролонгированным высвобождением) или при нестабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения, по меньшей мере, трех основных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.</u> Если показатели качества (например, физические характеристики, состав примесей) лекарственного препарата изменены так, что может подвергнуться риску его стабильность, рекомендуется получить сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности до и после изменения: i) для обычных дозированных лекарственных форм (например, твердая дозированная форма с обычным высвобождением, растворы) и в случае, если известно, что АФС является стабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий; ii) для лекарственных форм, с высвобождением, отличным от стандартного (например, форма с		
--	---	--	--

	модифицированным — высвобождением, — таблетки, диспергируемые в полости рта, и др.), и в случае, если известно, что АФС является нестабильной, рекомендуется представить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.		
П. 9.19.	<u>(Б.П.б.3.д) Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата: введение или увеличение избытка, используемого в отношении активной фармацевтической субстанции</u>Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата: применение или увеличение избытка АФС. <u>При изменении процесса производства готового препарата допускаются описанные ниже подходы:</u> <u>Если изменение показателей качества (например, физических свойств, профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения готового препарата до и после его изменения:</u> <u>i) В отношении стандартных лекарственных форм (например, твердые лекарственные формы с немедленным высвобождением, растворы), при условии стабильности фармацевтической субстанции, рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и</u>		Учтено.

	<u>ускоренного*</u> хранения двух серий, по меньшей мере, <u>опытно-промышленных.</u> <u>ii) В отношении критических лекарственных форм (например, лекарственные формы с пролонгированным высвобождением) или при нестабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения, по меньшей мере, трех основных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей. Если характеристики качества (например, содержание АФС, состав примесей) лекарственного препарата изменены так, что может подвергнуться риску его стабильность, рекомендуется получить сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности до и после изменения:</u> <u>i) для обычных лекарственных форм (например, твердая лекарственная форма с обычным высвобождением, растворы) и в случае, если известно, что АФС является стабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований, стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий;</u> <u>ii) для лекарственных форм, с высвобождением, отличным от стандартного (например, форма с модифицированным высвобождением, таблетки, диспергируемые в полости рта, и др.), и в случае, если известно, что АФС является нестабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех</u>		
--	--	--	--

	серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.		
П. 9.20.	<u>(Б.П.б.4.г) Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) лекарственного препарата: изменение затрагивает все остальные лекарственные формы, производящиеся с помощью комплексных процессов производства.</u>Изменение размера серии (включая диапазон размера серии) лекарственного препарата: изменение относится ко всем другим лекарственным формам, произведенным путем сложных процессов производства. <u>При изменении размера серии готового препарата допускаются описанные ниже подходы:</u> <u>Если изменение показателей качества (например, физических свойств, профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения готового препарата до и после его изменения:</u> <u>i) В отношении стандартных лекарственных форм (например, твердые лекарственные формы с немедленным высвобождением, растворы), при условии стабильности фармацевтической субстанции, рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения двух серий, по меньшей мере, опытно-промышленных.</u> <u>ii) В отношении критических лекарственных форм (например, лекарственные формы с пролонгированным высвобождением) или при нестабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения, по меньшей мере, трех основных серий. Две</u>		Учтено.

	<u>из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.</u> Если показатели качества (например, состав и содержание примесей) лекарственного препарата изменены так, что может подвергнуться риску его стабильность, рекомендуется получить сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности до и после изменения: i) для обычных лекарственных форм (например, произведенных, путем сложных производственных процессов, растворы) и в случае, если известно, что АФС является стабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий; ii) для лекарственных форм, с высвобождением, отличным от стандартного (например, форма с модифицированным высвобождением, таблетки, диспергируемые в полости рта, и др.), и в случае, если известно, что АФС является нестабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.		
П. 9.21.	<u>(Б.П.д.1.а.3) Изменение первичной упаковки лекарственного препарата: качественный и количественный состав: стерильные лекарственные препараты и биологические (иммунологические) лекарственные препараты</u> Изменение — первичной		Учено.

	упаковки лекарственного препарата, влияющее на качественный и количественный состав стерильного лекарственного препарата. <u>Примечание: настоящий раздел не распространяется на биологические и иммунологические фармацевтические субстанции и соответствующих им готовые препараты.</u> <u>При изменении первичной упаковки лекарственного препарата допускается описанный ниже подход: при использовании менее защищающих упаковок или при риске взаимодействия (преимущественно в отношении мягких и жидких лекарственных форм) рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения, по меньшей мере, трех основных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.</u> В случае применения менее защищающей упаковки или риска взаимодействия упаковки с лекарственным препаратом рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.		
П. 9.22.	<u>(Б.П.д.1.а.4) Изменение первичной упаковки лекарственного препарата: качественный и количественный состав: изменение затрагивает упаковку, обладающую меньшими защитными свойствам при одновременных изменениях условий хранения и (или) сокращении срока годности.</u> Изменение качественного и количественного состава первичной упаковки лекарственного препарата, снижающее защитные свойства упаковки и обуславливающее изменения в условиях хранения и (или) уменьшение		Учтено.

	срока годности (срока хранения). <u>При изменении первичной упаковки лекарственного препарата допускается описанный ниже подход: при использовании менее защищающих упаковок или при риске взаимодействия (преимущественно в отношении мягких и жидких лекарственных форм) рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения, по меньшей мере, трех основных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.</u> В случае применения менее защищающей упаковки или риска взаимодействия упаковки с лекарственным препаратом, преимущественно для мягких и жидких дозированных лекарственных форм, рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности лекарственного препарата в течение в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.		
П. 9.23.	<u>(Б.П.д.1.б.2) Изменение первичной упаковки лекарственного препарата: изменение вида контейнера или добавление нового контейнера: стерильные лекарственные препараты и биологические (иммунологические) лекарственные препараты.</u> Изменение первичной упаковки лекарственного препарата: изменение вида упаковки или добавление новой упаковки стерильного лекарственного препарата. <u>Примечание: настоящий раздел не распространяется на биологические и иммунологические фармацевтические субстанции и соответствующих им готовые препараты.</u> <u>При изменении первичной упаковки лекарственного</u>		Учтено.

	<u>препарата допускается описанный ниже подход: при использовании менее защищающих упаковок или при риске взаимодействия (преимущественно в отношении мягких и жидких лекарственных форм) рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения, по меньшей мере, трех основных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.</u> В случае применения менее защищающей упаковки или риска взаимодействия упаковки с лекарственным препаратом, преимущественно для мягких и жидких дозированных лекарственных форм, рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности лекарственного препарата, в течение в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.		
П. 9.24.	<u>(Б.П.д.4.б) Изменение формы или вместимости контейнера либо укупорки (первичной упаковки): изменение формы или вместимости затрагивает критичные показатели упаковочного материала, которые могут значимо повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата.</u> Изменение формы, размеров или укупорки первичной упаковки: изменение формы или размеров которых является важной характеристикой упаковочного материала, которая может значительно повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата <u>При изменении первичной упаковки готового препарата, которое может оказать значимое влияние на его стабильность, допускается описанный ниже подход:</u> <u>Если изменение показателей качества (например,</u>		Учтено.

	<u>профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения готового препарата до и после его изменения:</u> <u>i) В отношении стандартных лекарственных форм (например, твердые лекарственные формы с немедленным высвобождением, растворы), при условии стабильности фармацевтической субстанции, рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения двух серий, по меньшей мере, опытно-промышленных.</u> <u>ii) В отношении критических лекарственных форм (например, лекарственные формы с пролонгированным высвобождением) или при нестабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения, по меньшей мере, трех основных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.</u>Если характеристики качества (например, состав и содержание примесей) лекарственного препарата изменены так, что может подвергнуться риску ее стабильность, рекомендуется получить сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности до и после изменения: i) для обычных лекарственных форм (например, произведенных путем сложных производственных процессов, растворы) и в случае, если известно, что АФС является стабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух		
--	--	--	--

	опытно-промышленных серий; ii) для лекарственных форм, с высвобождением, отличным от стандартного (например, форма с модифицированным высвобождением, таблетки, диспергируемые в полости рта, и др.), и в случае, если известно, что АФС является нестабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.		
П. 9.26.	<u>(Б.П.д.5.в) Изменение вместимости упаковки лекарственного препарата: изменение номинальной массы (номинального объема) стерильных многодозных (или однодозных с частичным извлечением) парентеральных лекарственных препаратов и биологических (иммунологических) многодозных парентеральных лекарственных препаратов</u> Изменение размера упакованного лекарственного препарата: изменение массы (объема) наполнения многодозового (или однодозового) парентерального лекарственного препарата. <u>Примечание: настоящий раздел не распространяется на биологические/иммунологические фармацевтические субстанции и соответствующих им готовые препараты.</u> <u>При изменении вместимости упаковки готового препарата допускается описанный ниже подход:</u> <u>Если изменение показателей качества (например, профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения готового препарата до и после его изменения:</u>		Учтено.

	<u>Рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения, по меньшей мере, трех основных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей. Если характеристики качества (например, состав и содержание примесей) лекарственного препарата изменены так, что может подвергнуться риску его стабильность, рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата до и после изменения в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.</u>		
Название раздела.	Редакционная правка.		Учтено.
П. 9.26.	<u>В отношении всех изменений IA и IB типов, требующих получения данных о стабильности готового препарата, необходимо провести достаточные последующие исследования на сериях, по которым взяты обязательства. Для изменений типа IA и IB, для которых требуется получение данных по стабильности лекарственного препарата, необходимы соответствующие дальнейшие исследования серий, подвергаемых испытаниям стабильности в соответствии с обязательством.</u>		Учтено.
П. 9.27.	<u>В отношении всех изменений II типа, требующих получения данных о стабильности готового препарата, необходимо изучить по протоколу долгосрочного хранения, по меньшей мере, первую промышленную серию, произведенную в соответствии одобренным изменением. Протокол испытания на стабильность должен соответствовать первоначальному досье, если только ранее он не был изменен. Исследования</u>		Учтено.

	<u>стабильности необходимо продолжать до охвата всего срока годности. Результаты таких исследований необходимо представлять по запросу; если в ходе хранения обнаруживаются какие-либо проблемы со стабильностью необходимо немедленно оповестить об этом уполномоченные органы.</u> Для изменений типа II, для которых требуется получение данных по стабильности лекарственного препарата, по меньшей мере, первая серия промышленного масштаба, произведенная в соответствии с утвержденными изменениями, должна быть исследована в условиях долгосрочных испытаний стабильности с использованием таких же протоколов испытаний, что и предложенные ранее, на протяжении всего срока хранения. Результаты этих исследований стабильности должны быть предоставлены по требованию, и уполномоченный орган государства-члена Союза должен быть проинформирован относительно каких-либо проблем, возникших в исследованиях стабильности.		
П. 9.28.	<u>Если в соответствии с представленными данными при хранении в долгосрочных (25 °C/отн.влажн. 60 % или 30 °C/отн.влажн. 65 %) и ускоренных (40 °C/отн.влажн. 75 %) условиях или при соблюдении условий, описанных в разделах 2, 3, 5 и 6 по испытанию фармацевтических субстанций и соответствующих им лекарственных препаратов на стабильность, в отношении препаратов на водной основе в полупроницаемых контейнерах негативного влияния на стабильность фармацевтической субстанции или лекарственного препарата не обнаруживается, как правило, допускается сохранить ранее одобренный период повторных испытаний или срок годности по результатам сравнения с исходными данными. Однако, если согласно данным обнаруживается негативное влияние на стабильность препарата, необходимо установить новый срок годности. Вопрос о возможности</u>		Учтено.

	<u>экстраполяции решается в индивидуальном порядке. Если представленные данные долгосрочных (при температуре 25 °С и относительной влажности 60 % или температуре 30 °С и относительной влажности 60 % (65 %) и ускоренных испытаний (при температуре 40 °С и относительной влажности 75 %) или данные для лекарственных препаратов на водной основе в полупроницаемых контейнерах свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния изменения на стабильность лекарственного препарата, как правило, может быть оставлен изначально установленный период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения); при этом необходимо основываться на сравнении изначально представленных и новых данных. Однако если данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии изменения на стабильность лекарственного препарата, может быть установлен новый срок годности (срок хранения). В таких обстоятельствах возможно применение экстраполяции данных.</u>		
П. 9.29.	<u>Если в соответствии с представленными данными при хранении в долгосрочных (25 °С/отн.влажн. 60 % или 30 °С/отн.влажн. 65 %) и ускоренных (40 °С/отн.влажн. 75 %) условиях или при соблюдении условий, описанных в разделах 2, 3, 5 и 6 по испытанию фармацевтических субстанций и соответствующих им лекарственных препаратов на стабильность, в отношении препаратов на водной основе в полупроницаемых контейнерах негативного влияния на стабильность фармацевтической субстанции или лекарственного препарата не обнаруживается, как правило, допускается сохранить ранее одобренный период повторных испытаний или срок годности по результатам сравнения с исходными данными. Однако, если согласно данным обнаруживается негативное влияние на стабильность препарата, необходимо</u>		Учтено.

	<u>установить новый срок годности. Вопрос о возможности экстраполяции решается в индивидуальном порядке.</u> Если представленные данные долгосрочных (при температуре 25 °С и относительной влажности 60 % или температуре 30 °С и относительной влажности 60 % (65 %) и ускоренных испытаний (при температуре 40 °С и относительной влажности 75 %) или данные для лекарственных препаратов на водной основе в полупроницаемых контейнерах свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния изменения на стабильность лекарственного препарата, как правило, может быть оставлен изначально установленный период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения); при этом необходимо основываться на сравнении изначально представленных и новых данных. Однако если данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии изменения на стабильность лекарственного препарата, может быть установлен новый срок годности (срок хранения). В таких обстоятельствах возможно применение экстраполяции данных.		
Приложение 1.	Название. Редакционная правка.		Учтено.
Название раздела.	Редакционная правка.		Учтено.
Приложение 2.			Учтено.
П. 1.	Соответствующие условия хранения, согласующиеся с приведенными в общей характеристике лекарственного препарата, следует включать в инструкцию по медицинскому применению <u>(листок-вкладыш)</u> и, при необходимости, указывать в маркировке лекарственного препарата <u>в соответствии с требованиями Союза к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения и требований к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств.</u>		Учтено.

П. 2.	Условия хранения лекарственного препарата должны основываться на оценке данных результатов исследований и стабильности лекарственного препарата; представленных на момент подачи регистрационного досье.		Учтено.
П. 3.	Редакционная правка.		Учтено.
П. 4.	Условия хранения должны быть такими, чтобы потребитель <u>пользователь</u> мог их соблюдать. Следовательно, необходимо ограничить указания условий хранения такими, которые достижимы на практике. Должна существовать прямая связь между указанием условий хранения в маркировке <u>информации о лекарственном препарате</u> и представленными результатами исследований и стабильности лекарственного препарата. Неприемлемо использование таких терминов, как «комнатная температура» и и «условия окружающей среды».		Учтено.
П. 5.	Формулировка указаний по хранению лекарственного препарата приведена в таблице 2.1 приложения 2 . Другие указания в маркировке допускаются только в тех случаях, если этого нельзя избежать, а также документально подтверждено, что приведенные в таблице 2.1 приложения 2 условия хранения являются неподходящими. Предложенные условия хранения должны быть <u>реалистично</u> достижимы на практике и подтверждены соответствующими данными.		Учтено.
Таблица 2.1.	Заменить маркировку на информацию о лекарственном препарате. Данные указания включаются не только в маркировку, но также в ОХЛП и ЛВ. Исправить условия проведения испытаний, удалив допуски. Исправить примечания в части информации о препарате.		Учтено. Отклонено. По аналогии с вышестоящими таблицами. Учтено.
П. 6.	Лекарственные препараты следует помещать в упаковку, обеспечивающую их стабильность и предотвращающую снижение качества. Указание в		Учтено.

	маркировке <u>информации о лекарственном препарате</u> специальных условий хранения не следует использовать для компенсации неправильно выбранной упаковки или упаковки низкого качества. Тем не менее, чтобы подчеркнуть необходимость специальных мер предосторожности для потребителя <u>пациента</u>, могут быть применены следующие указания, представленные в таблице 2.2 приложения 2. Если есть дополнительное указание «Хранить в оригинальной упаковке», то указание «Для лекарственного препарата не требуются специальные условия хранения», приведенное в примечании к таблице 2.1 приложения 2, должно быть в следующей формулировке: «Для <u>Данный</u> лекарственный его препарата не требуются <u>специальных</u> температурных <u>условий</u> хранения», если это необходимо.		
Таблица 2.2.	Редакционная правка таблицы в части информации о препарате.		Учтено.
П. 7.	Если есть дополнительное указание «Хранить в оригинальной упаковке», то указание «Для лекарственного препарата не требуются специальные условия хранения», приведенное в примечании к таблице 2.1 приложения 2 , должно быть в следующей формулировке: « Для <u>Данный</u> лекарственный его препарата не требуются <u>специальных</u> температурных <u>условий</u> хранения», если это необходимо.		Учтено.
Приложение 3.			
П. 1.	Для всех АФС должны оцениваться <u>внешний вид</u> , <u>количественное</u> содержание и содержание продуктов деградации. Другие показатели, которые подвержены изменениям, тоже должны быть изучены, если это применимо.		Учтено.
П. 2.	Для лекарственных препаратов показатели <u>внешнего вида</u> , <u>количественного</u> содержания АФС и содержания продуктов деградации должны оцениваться для всех лекарственных форм, также как и содержание		Учтено.

	консервантов и антиоксидантов, если это применимо для данного лекарственного препарата.		
П. 3.	Должна контролироваться микробиологическая чистота многодозовых стерильных и нестерильных лекарственных форм. Такой—<u>Провокационные испытания</u>контроль должен необходимо проводиться, по крайней—<u>меньшей</u> мере, в начале и в конце срока хранения<u>годности</u>. Такие исследования обычно должны быть представлены как часть программы разработки лекарственного препарата, например, в рамках первоначального—<u>формализованных исследований</u>изучения стабильности. Контроль микробиологической чистоты при—<u>в</u> последующих изучениях—<u>исследованиях</u> стабильности не проводится, если только не были сделаны изменения, которые могут повлиять на уровень микробиологического загрязнения<u>качества</u>.		Учтено.
П. 4.	Не все параметры, перечисленные в списке, должны быть проверены в каждой точке контроля. Это относится особенно к испытанию <u>на</u> стерильност<u>ь</u>, которое можно проводить для большинства стерильных лекарственных препаратов в начале и конце периода испытаний <u>на</u> стабильност<u>ь</u>. При испытаниях на пирогенность и бактериальные эндотоксины можно—<u>допускается</u> ограничиться испытанием на момент выпуска. Для стерильных лекарственных форм, <u>содержащих сухие материалы (порошки или лиофилизаты) и растворы</u>, упакованныее в запаянные стеклянные ампулы, микробиологические испытания могут <u>быть</u>допускается <u>проводиться</u>едены только в исходной		Учтено.

	точке контроля. Микробиологическая чистота жидкостей, упакованных в стеклянные контейнеры с эластичными элементами укупорки или в пластиковые контейнеры, должен анализироваться как минимум в начале и конце периода испытания <u>на стабильность</u>; Если долгосрочные данные, полученные при долгосрочных испытаниях стабильности, предоставленные в уполномоченный орган государства-члена Сеюза, на момент регистрации не охватывают весь период срока хранения <u>годности</u>, <u>необходимо также представить данные об</u> то <u>уровне</u> ень микробиологической чистоты в последней точке контроля тоже должен быть определен.		
П. 5.	Список <u>Перечень</u> параметров испытаний, представленный для каждой лекарственной формы, не является исчерпывающим, равно как и не все представленные испытания обязательно включать в протокол изучения стабильности конкретного лекарственного препарата может быть дополнен другими параметрами или сокращен (например, испытание на запах должен проводиться, только если необходимо, и принимая во внимание безопасность данного испытания для аналитика). Если есть вероятность того, что контакт укупорки с лекарственным препаратом повлияет на его стабильность, или произойдут изменения в системе упаковки <u>контейнер</u> (укупорка <u>н</u>), то <u>в протокол</u> испытания стабильности лекарственного препарата <u>на стабильность</u> дополнительно проводят <u>вводят</u> <u>показатель положение (обычное и перевернутое)</u> в горизонтальном («лежащем») или в перевернутом положении и отражают в протоколе.		Учтено.
П. 7.	Для мягких желатиновых капсул: тест на растворение (или распадаемость, если необходимо), микробиологическая чистота, pH, герметичность <u>и склеивание</u>.		Учтено.

П. 8.	Необходимо оценить образование осадка, прозрачность (для растворов), pH, вязкость, <u>экстрагируемые вещества</u> и микробиологическую чистоту. -Дополнительно для суспензий – дисперсность, реологические свойства, средний размер частиц и их распределение. Также могут быть оценены полиморфные превращения, если это применимо. <u>Если применимо, возможно также изучение преобразования полиморфов друг в друга.</u> -Дополнительно для эмульсий – разделение фаз, средний размер и распределение <u>диспергированных глобул</u> частиц.		Учено.
П. 9.	Следует определять содержание воды и время <u>еменивания</u> <u>восстановления</u>. Лекарственные препараты в форме <u>Восстановленные препараты, представляющие собой</u> растворы или суспензии, должны <u>необходимо</u> оцениваться после <u>приготовления, как описано выше в соответствии с описанным в разделе 8</u> в «Эмульсии, суспензии и растворы для приема внутрь», <u>после приготовления в соответствии с рекомендациями, содержащими в информации о лекарственном препарате, на протяжении через</u> максимально рекомендованн<u>ого</u>й периода использования, указанный на этикетке <u>применения.</u>		Учено.
П. 10.	Дозированные аэрозоли для ингаляций и <u>дозированные ингаляторы и</u> назальные аэрозоли <u>Однородность содержания дозы, заявленное число приведений в действие на контейнер, удовлетворяющих по однородности содержания дозы, аэродинамическое распределение по размеру частиц, микроскопическая оценка, содержание воды, коэффициент утечки (герметичности), степень микробного загрязнения, клапанная доставка (масса впрыска), экстрагируемые и выделяемые вещества из пластических и эластомерных компонентов, потеря в массе, насосная доставка,</u>		Учено.

	<u>чужеродные механические включения, а также экстрагируемые и выделяемые вещества из пластических и эластомерных компонентов контейнера, укупорки и насоса. Пробы необходимо хранить в вертикальном, перевернутом и боковом положении.</u> <u>В случае суспензионных аэрозолей: микроскопический анализ внешнего вида компонентов клапана и содержимого контейнера на предмет крупных включений, изменение морфологии частиц АФС, содержание агломератов, рост кристаллов, чужеродные механические включения, коррозия внутренней поверхности контейнера и износ прокладок.</u> Необходимо проверять аэрозольную упаковку (герметичность, проверку клапана, число доз в контейнере), однородность выевобождаемой дозы (однородность дозирования), аэродинамическое распределение, содержание воды, микробиологическую чистоту, миграцию соединений из пластиковых и резиновых компонентов контейнера, укупорки и насоса, потерю влаги, наличие инородных механических включений. Аэрозоли должны храниться в вертикальном и перевернутом на бок положении. Необходимо также проверять внешний вид компонентов клапанно-распылительной системы, коррозию внутри контейнера, износ прокладок и состояние иных еоставных частей контейнера.		
П. 11.	Оцениваются: прозрачность (для растворов), микробиологическая чистота, pH, <u>механические включения, однородность содержания в одном впрыске, число приведений в действие, удовлетворяющих по однородности содержания в одном впрыске, распределение по размеру капелек или частиц, потеря в массе, насосная доставка, микроскопическая оценка (суспензий), инородные механические включения, миграция соединений из пластиковых и резиновых компонентов контейнера</u><u>экстрагируемые и выделяемые</u>		Учтено.

	<u>вещества из пластических и эластомерных компонентов контейнера</u>, укупорки и насоса, для суспензий необходимо определение размера частиц. Для дозированных спреев оценивают дополнительно: однородность распыляемой дозы, количество разовых доз, однородность доставки дозы насосом разных контейнеров.		
П. 12.	<u>Лекарственные формы для местного (наружного), Глазного и ушного лекарственные препараты местного</u> применения В эту широкую категорию включены мази, кремы, пасты, гели, растворы, глазные капли и спреи <u>для местного наружного</u> применения. Лекарственные препараты <u>для</u> местного применения должны быть оценены по параметрам <u>следует оценивать на предмет</u> прозрачности, гомогенности, pH, способности к ресуспендированию <u>(для лосьонов)</u>, консистенции, вязкости, распределения частиц по размеру, (для суспензий, если выполнимо), микробиологической чистоте и потери <u>в массе</u> (если необходимо). Оценка глазных или ушных лекарственных препаратов (например, кремов, мазей, растворов и суспензий) должна включать следующие дополнительные параметры: стерильность, механические включения и эжтрагируемые из упаковки вещества <u>извлекаемый объем(!)</u>. Оценка спреев местного для наружного применения должна включать предусматривать <u>давление, потерю в массе, вес нетто, общая извлекаемая масса, доставку дозы, скорость доставки</u>, микробиологическую чистоту, <u>характер распыления</u> е-образна, содержание воды и распределение <u>по размеру</u> частиц по размерам (для суспензий).		Учтено.
П. 14.	Оцениваются: цвет, прозрачность (для растворов),		Учтено.

	механические включения, pH, стерильность, содержание эндотоксинов. Испытания <u>на</u> стабильность <u>и</u> порошков для инъекционных растворов <u>должны</u> <u>включать</u> <u>предусматривать</u> оценку цвета, времени восстановления и содержание воды. <u>Специальные</u> <u>Частные</u> параметры, <u>которые должны быть подлежащие проанализированы</u> <u>в</u> <u>через</u> соответствующие интервалы <u>в</u> <u>течение</u> <u>на</u> <u>протяжении</u> всего <u>времени</u> <u>максимального</u> <u>срока</u> <u>рекомендованного периода использования</u> <u>применения</u> <u>восстановленного лекарственного препарата</u> <u>для</u> <u>лекарственных препаратов</u> <u>в</u> <u>форме</u> <u>растворов</u>, <u>храняемого</u> <u>являющегося</u> <u>в</u> <u>условиях</u>, <u>рекомендуемых</u> <u>информацией о нем, являются</u> <u>при условиях, указанных на этикетке, должны включать</u>: прозрачность, цвет, pH, стерильность, пирогенность (содержание эндотоксинов) и механические включения. Может <u>быть необходимо</u> <u>проверить</u> <u>потребоваться мониторинг</u> стерильности <u>и</u> после <u>растворения</u> <u>восстановления препарата</u>, например, в двухкамерных шприцах, если заявлено, что <u>восстановление не приводит к потере стерильности</u> <u>лекарственный препарат после растворения должен быть стерильным</u>. Испытания <u>на</u> стабильность <u>и</u> суспензий для инъекций <u>должны</u> <u>дополнительно</u> <u>должны</u> <u>включать</u>: распределение <u>по размеру</u> частиц <u>по</u> <u>размеру</u>, дисперсность и реологические свойства. Испытания <u>на</u> стабильность <u>и</u> эмульсий для инъекций <u>должны</u> <u>дополнительно</u> <u>должны</u> <u>включать</u>: разделение фаз, вязкость, средний размер и распределение частиц.		
П. 16.	<u>Трансдермальные</u> <u>Н</u> <u>пластыри</u> <u>трансдермальные</u> Оцениваются: <u>уровень-скорость</u> высвобождения <i>in vitro</i>, герметичность, микробиологическая чистота (<u>стерильность</u>), <u>прочность на отклеивание и адгезия при сдвиге</u>.		Учтено.

Приложение 4.	Исключить из названия блок схемы средства, заменив на препараты. Редакционная правка.		Учтено.
Приложение 5.	Редакционная правка названия схемы.		Учтено.
П. 1.	Ниже приведено подробное описание актинометрической методики контроля воздействия света <u>световой экспозиции</u> от флуоресцентной лампы, генерирующей излучение в ближней ультрафиолетовой области (на основании исследований, проведенных FDA/Национальным институтом стандартов и технологий <u>США</u>). Для других источников света/актинометрических систем может быть использован аналогичный подход, но каждая актинометрическая система должна быть откалибрована для используемого источника света.		Учтено.
П. 3.	Вариант 1. Помещают 10 мл раствора <u>помещают</u> в бесцветную ампулу вместимостью 20 мл, герметически укупоривают и используют в качестве образца. <u>В другую бесцветную ампулу вместимостью 20 мл (рис. 5.1)</u> Отдельно помещают 10 мл раствора в бесцветную ампулу вместимостью 20 мл (рис. 5.1) , герметически <u>ее</u> 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). <u>По завершении экспозиции необходимо определить коэффициенты поглощения пробы (A_T) и контроля (A_0) при 400 нм с использованием 1 см поглощающего слоя</u> После прекращения воздействия источника света определяют оптическую плотность образца (A_T) и контрольного образца (A_0) при 400 нм. Рассчитывают разность показателей оптической плотности: $A = A_T - A_0$. Продолжительность воздействия света должна быть достаточной для обеспечения изменения оптической		Учтено.

	плотности не менее чем на 0,9.		
П. 4.	Вариант 2. Заполняют кварцевую ячейку с толщиной слоя 1 см и используют в качестве образца. Отдельно заполняют кварцевую ячейку 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_T) и контрольного образца (A_0) при 400 нм <u>с использованием 1 см поглощающего слоя</u>. Рассчитывают разность показателей оптической плотности: $A = A_T - A_0$. Продолжительность воздействия света должна быть достаточной для обеспечения изменения оптической плотности не менее чем на 0,5.		Учено.
П. 5.	Могут быть <u>Допускается</u> использовать ны альтернативные <u>конфигурации</u> формы упаковки при условии их соответствующей валидации. Допускается использование альтернативных валидированных химических актинометров.		Учено.
Примечание 1 к рисунку 5.1.	<u>Примечание 1. Форма и размеры (спецификации ампулы описаны в японских промышленных стандартах (JIS) R3512 (1974)).</u>		Учено.
Приложение 6.	Редакционная правка названия раздела.		Учено.

Директор департамента технического
регулирования и аккредитации

А.А. Шаккалиев

«25» января 2017 г.