

УТВЕРЖДЕНЫ
Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

ТРЕБОВАНИЯ
к исследованию стабильности фармацевтических субстанций
и лекарственных препаратов Евразийского экономического союза

ВВЕДЕНИЕ

Требования к исследованию стабильности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов Евразийского экономического союза (далее – Требования) устанавливают порядок изучения стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций в государствах-членах Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, Союз) в дополнение к положениям Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, установленных Евразийской экономической комиссией, Положениям правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза и другим применимым положениям.

Для целей настоящих Требований под термином «фармацевтическая субстанция» понимается «активная фармацевтическая субстанция». Понятие «субстанция для фармацевтического применения (использования)» включает активную фармацевтическую субстанцию» и вспомогательные вещества.

Настоящие Требования применяются при планировании и

проведении исследований стабильности активных фармацевтических субстанций (далее – АФС) и лекарственных препаратов на их основе, а также при составлении регистрационного досье. При этом в отношении АФС и лекарственных препаратов биологического (в том числе биотехнологического) происхождения настоящие Требования применяются в части не противоречащей требованиям главы 8 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89. К радиофармацевтическим, растительным АФС, а также лекарственным препаратам, полученным на их основе настоящие Требования применяются в части не противоречащей, требованиям, утверждаемым Комиссией для данных групп лекарственных средств.

Цель проведения исследований стабильности – получение данных об изменении качества АФС или лекарственного препарата с течением времени под влиянием различных факторов окружающей среды, таких как температура, влажность и свет, а также установление рекомендуемых условий хранения и периода повторных исследований стабильной АФС, срока годности (срока хранения) малоустойчивой АФС или лекарственного препарата.

1. Термины и определения

В настоящем документе используются следующие термины с соответствующими определениями:

«выбор крайних вариантов (bracketing)» – составление плана исследования стабильности таким образом, чтобы исследованию подвергались образцы только с крайними (предельными) значениями

определенных факторов в ряду (например, дозировки, вместимости упаковки) во всех временных точках контроля, что и при проведении полных исследований. План предполагает, что стабильность образцов с промежуточными значениями факторов в ряду приравняется к стабильности образцов с крайними значениями.

При исследовании диапазона дозировок выбор крайних вариантов допустим, если дозировки лекарственного препарата идентичны или очень похожи между собой по составу (например, для таблеток различной массы, изготовленных из одного и того же основного гранулята, или для капсул, производимых за счет заполнения различными массами одного и того же базового состава капсульных оболочек, различающихся по вместимости). Выбор крайних вариантов в отношении разных по вместимости контейнеров или разных номинальных объемов в одинаковой системе упаковки (укупорки);

«данные, дополнительно обосновывающие стабильность (supporting stability data)» – данные, которые не являются основными данными по стабильности, полученными в ходе формализованных (стандартно выполняемых в соответствии с требованиями) исследований. Они дополнительно обосновывают аналитические методики, предложенный период до проведения повторных исследований или срок годности, а также условия хранения.

К таким данным относятся:

данные по стабильности серий фармацевтической субстанции, полученных с помощью экспериментальных путей синтеза; маломасштабных серий материалов; исследуемых лекарственных препаратов, не предназначенных для выпуска на рынок; лекарственных

препаратов с похожим составом и лекарственных препаратов, укупоренных в контейнеры, отличные от выпускаемых на рынок;

данные о результатах исследований контейнеров;

прочие научные обоснования;

«дата истечения срока годности (expiration date) – дата, указанная в маркировке контейнера активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, и обозначающая окончание периода времени, в течение которого, включительно, при хранении в установленных условиях они будут соответствовать утвержденным спецификациям и по истечении которого их нельзя использовать;

«дата проведения повторных исследований (re-test data)» – дата, после которой следует повторно провести исследования устойчивой активной фармацевтической субстанции для подтверждения ее соответствия спецификации и, соответственно, пригодности для производства определенного лекарственного препарата;

«дата производства серии» – дата выполнения первой операции, предусматривающей смешивание активной фармацевтической субстанции с другими ингредиентами лекарственного препарата.

Для фармацевтических субстанций датой производства серии считается начальная дата операции по фасовке и упаковке. Для лекарственных препаратов, состоящих из одной активной фармацевтической субстанции, находящейся в первичной упаковке, датой производства считается начальная дата наполнения первичной упаковки;

«долгосрочные исследования (long term testing)» – исследования стабильности физических, химических, биологических, биофармацевтических и микробиологических характеристик активной

фармацевтической субстанции или лекарственного препарата в целях определения периода до проведения повторных исследований для подтверждения ранее установленного срока годности (срока хранения) и (или) условий хранения, предлагаемых (или утвержденных) в информации о препарате;

«допустимые отклонения в условиях хранения (storage condition tolerances) – приемлемые колебания температуры и относительной влажности в технических средствах для хранения при формализованных исследованиях стабильности.

При этом оборудование должно обладать способностью удерживать условия хранения в диапазоне, описанном в настоящих требованиях. При хранении в целях изучения стабильности необходимо наблюдать за фактической температурой и влажностью (если осуществляется их контроль). Кратковременные отклонения 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;

«значимое изменение активной фармацевтической субстанции (significant change of the API)» – изменение, после которого активная фармацевтическая субстанция перестает соответствовать спецификации;

«значимое изменение лекарственного препарата (significant change of the drug product)» – это изменение следующих показателей для всех лекарственных форм:

i) 5 %-ное изменение содержания или, при использовании биологических или иммунологических методов, несоответствие критериям приемлемости по активности (potency);

ii) превышение продуктом деградации своего критерия приемлемости;

iii) несоответствие критериям приемлемости по внешнему виду, физическим свойствам и функциональным характеристикам (например, цвету, разделению фаз, способности к ресуспендированию, комкование (слеживаемость), прочности, доставке одной дозы при приведении в действие). Допускаются некоторые изменения физических свойств в ускоренных условиях хранения (например, размягчение суппозитория, плавление кремов).

Для лекарственных форм, спецификации которых содержат данные показатели:

i) несоответствие критерию приемлемости по значению pH;

ii) несоответствие критерию приемлемости при растворении 12 единиц дозированного лекарственного препарата;

«исследования принудительной деградации (разложения) (forced degradation testing studies)» – исследования, направленные на преднамеренную деградацию пробы.

Данные исследования, как правило проводят при разработке фармацевтической субстанции, а также их данные используются для оценки общей фоточувствительности материала при разработке методики и (или) выяснения путей его деградации (разложения);

«климатические зоны (climatic zones)» – концепция деления мира на четыре зоны, основанная на преобладающих ежегодных климатических условиях.

Зависимость климатической зоны от климатических условий приведена в приложении 1;

«критическое изменение» – изменение, влияющее на эффективность, безопасность и (или) качество определенного лекарственного препарата;

«материальный баланс (mass balance)» – сумма масс, состоящая из массы, полученной при количественном определении, и массы продуктов деградации (разложения), для того, чтобы оценить, насколько близка полученная сумма к 100 % от исходного значения с учетом допустимой ошибки аналитической методики;

«матричное планирование (матричный метод) (matrixing)» – разработка плана исследования стабильности таким образом, что только выбранная часть общего количества образцов анализировалась в определенный момент времени для всех комбинаций факторов. При последующих контролях следует испытывать другой комплект образцов из общего количества для всех комбинаций факторов. План предполагает, что стабильность исследованных образцов отождествляется со стабильностью всех образцов в данный момент времени. Должны быть выявлены (учтены) различия в образцах для одного и того же лекарственного препарата, в том числе, различия, охватывающие разные серии, разную дозировку, разный размер одинакового типа упаковки и укупорочных элементов и, если необходимо, системы упаковки (укупорки);

«новая активная фармацевтическая субстанция (новая молекулярная структура, new molecular entity)» – активная фармацевтическая субстанция, содержащая новую молекулу химического вещества, отсутствующего в составе какого-либо

зарегистрированного лекарственного препарата. Новая соль, эфир или производное (с нековалентной связью) активной фармацевтической субстанции, разрешенной для применения, считается новой активной фармацевтической субстанцией для целей настоящего документа;

«опытно-промышленная серия (Pilot scale batch)» – серия АФС или лекарственного препарата, произведенная на промышленном оборудовании в соответствии с технологией (или посредством ее моделирования), используемой при полномасштабном серийном производстве. Для твердых лекарственных форм для приема внутрь опытно-промышленная серия, как правило, составляет не менее 1/10 объема промышленной серии или 100 000 единиц дозированной лекарственной формы (в зависимости от того, что больше);

«относительная влажность» – отношение парциального давления паров воды в газе (в первую очередь, в воздухе) к равновесному давлению насыщенных паров при данной температуре;

«первичная серия (primary batch)» – серия активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, используемая в формализованных исследованиях стабильности для установления периода до проведения повторных исследований или установления срока годности (срока хранения), данные о стабильности которой включаются в регистрационном досье. Первичная серия для активной фармацевтической субстанции должна быть, по крайней мере, опытно-промышленной. Для лекарственного препарата две или три серии должны быть хотя бы опытно-промышленного масштаба, третья серия – может быть меньше при условии ее репрезентативности в отношении критических стадий производства. Первичные серии могут быть и промышленными;

«период до проведения повторных исследований (re-test period)» – период времени до проведения повторных исследований, в течение которого стабильная активная фармацевтическая субстанция, соответствует спецификации качества и пригодна для производства лекарственного препарата, при надлежащих условиях ее хранения. По истечении этого периода серию активной фармацевтической субстанции, предназначенную для использования в производстве лекарственного препарата, необходимо повторно испытать на соответствие спецификации и затем незамедлительно использовать. Серию активной фармацевтической субстанции допускается испытывать многократно, и разные части серии могут быть использованы после каждого повторного исследования до тех пор, пока они продолжают соответствовать спецификации;

«период применения лекарственного препарата (utilization period of medicinal product) – период времени, в течение которого допускается применять лекарственный препарат в многодозовой упаковке после первого вскрытия первичной упаковки с сохранением качества, установленного в спецификации;

«подтверждающие исследования (confirmatory studies)» – исследования, проводимые для определения характеристик фотостабильности в стандартизированных условиях. Такие исследования проводят для определения мер предосторожности, требующихся при производстве или приготовлении активной фармацевтической субстанции или разработке состава лекарственного препарата для уменьшения воздействия света, а также необходимости использования светоустойчивой упаковки и (или) специальной маркировки. Для подтверждающих исследований серию (серии) следует

выбирать в соответствии с указаниями по выбору серий для долгосрочных и ускоренных исследований, описанных в разделах 2 и 3;

«полупроницаемые упаковки (контейнеры) (semi-permeable containers)» – контейнеры, которые позволяют проникать растворителю (обычно воде), но препятствуют потере растворенного вещества. Механизм переноса растворителя состоит в абсорбции одной поверхностью контейнера, диффузии сквозь материал контейнера и десорбции растворителя с другой поверхности. Перенос растворителя происходит по градиенту парциального давления. Примеры полупроницаемых контейнеров: пластиковые мешки и мягкие мешки из полиэтилена низкой плотности для парентеральных лекарственных препаратов большого объема, а также ампулы и флаконы из полиэтилена низкой плотности;

«предварительный срок годности (срок хранения) (provisional shelf-life)» – срок годности (срок хранения), установленный временно на основании удовлетворительных результатов ускоренных исследований и имеющихся данных долгосрочного исследования лекарственного препарата в системе упаковка (укупорка), предназначенной для реализации;

«промежуточные исследования (intermediate testing)» – исследования, проводимые при температуре 30 °С и относительной влажности 65 %, направленные на умеренное повышение скорости химической деградации или физических изменений активной фармацевтической субстанции либо лекарственного препарата, которые планируется долгосрочно хранить при температуре 25 °С;

«промышленная серия (production batch)» – серия активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата

промышленного масштаба, произведенная в производственном помещении с использованием производственного оборудования таким образом, как указано в регистрационном досье;

«серии, подвергаемые исследованиям стабильности в соответствии с обязательством (commitment batches)» – промышленные серии активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, исследования стабильности которых начаты или окончены после регистрации в соответствии с обязательством, взятым на себя заявителем во время регистрации и указанным в регистрационном досье;

«спецификация на срок годности (на срок хранения) (shelf life specification)» – 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 (release specification)» – «спецификация при выпуске (release specification)» – перечень показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, с помощью которых определяют качество лекарственного препарата на момент выпуска;

«срок хранения, срок годности (shelf life, expiration dating period)» – период времени, в течение которого лекарственный препарат должен соответствовать спецификации на срок годности (на срок хранения) при надлежащем хранении в условиях, указанных на упаковке.

Срок хранения необходим для установления даты истечения срока годности каждой серии;

«стабильная субстанция (stable substance)» – активная фармацевтическая субстанция считается стабильной, если соответствует спецификации при хранении при температуре 25 °С и относительной влажности 60 % или при температуре 30 °С и относительной влажности 60 % (65 %) в течение двух лет, а также при 40 °С и относительной влажности 75 % в течение шести месяцев;

«стрессовые исследования активной фармацевтической субстанции (stress testing of the API)» – исследования, проводимые для установления характеристик стабильности, свойственных активной фармацевтической субстанции. Такие исследования являются частью стратегии разработки и, как правило, проводятся при более неблагоприятных условиях, чем условия ускоренных исследований;

«стрессовые исследования лекарственного препарата (stress testing of the medicinal product)» – исследования, проводимые для оценки влияния более неблагоприятных условий, чем условия ускоренных исследований хранения. Они включают исследования фотостабильности и параметров, специфических для определенных лекарственных форм;

«существующая активная фармацевтическая субстанция (existing API)» – активная фармацевтическая субстанция, которая была разрешена к применению в ЕАЭС в составе соответствующего лекарственного препарата, зарегистрированного в установленном порядке;

«ускоренные исследования (accelerated testing)» – исследования, спланированные с целью ускорения химической деградации или физического изменения активной фармацевтической субстанции либо лекарственного препарата посредством создания неблагоприятных

условий хранения и являющиеся частью формализованной программы исследования стабильности.

Такие данные дополнительно к результатам долгосрочных исследований стабильности используются для оценки более отдаленных химических эффектов при условиях неускоренных исследований, а также для оценки влияния кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке, которые могут возникнуть при транспортировке. Результаты исследования, полученные при ускоренных исследованиях, не всегда позволяют прогнозировать физические изменения.

2. Исследования стабильности новых активных фармацевтических субстанций

Общие положения

2.1. В настоящем разделе рассматривается информация о стабильности новых АФС, которую следует представлять в регистрационном досье. В настоящем разделе не регламентируется информация, требуемая для составления сокращенных заявлений о регистрации, заявлений о внесении изменений в регистрационное досье, заявлений о получении разрешения на проведение клинических исследований и т.п. Данные о стабильности фармацевтической субстанции являются неотъемлемой частью системного подхода к оценке ее стабильности.

2.2. Стабильность АФС устанавливается ее производителем на основании результатов исследований стабильности и необходима для определения периода до проведения повторных исследований

устойчивых АФС или срока годности (срока хранения) малоустойчивых АФС.

2.3. Перед проведением исследований составляется программа изучения стабильности АФС, включающая виды планируемых исследований (стрессовые, ускоренные и долгосрочные), выбор серий, описание системы упаковка (укупорка), испытываемые характеристики, аналитические методики, частоту исследований, условия хранения.

Стрессовые исследования

2.4. Стрессовые исследования АФС могут помочь идентифицировать вероятные продукты деградации, что, в свою очередь, помогает установить пути деградации и свойственную молекуле стабильность, а также валидировать способность аналитических методик определять стабильность. Проведение стрессовых исследований зависит от индивидуальных особенностей АФС и вида лекарственного препарата.

2.5. Для подтверждения идентифицированных продуктов и путей деградации могут быть дополнительно предоставлены данные, опубликованные в научной литературе. Отдельное изучение определенных продуктов деградации может не понадобиться, если показано, что они не образуются в условиях ускоренных или долгосрочных исследований. Если таких данных нет, то необходимо провести стрессовые исследования.

2.6. Стрессовые исследования проводят на одной серии АФС. Исследования должны включать исследования влияния температур, превышающих температуру при ускоренных исследованиях с последовательным ее повышением на 10 °С (например, 50 °С, 60 °С и

т.д.), влияния влажности (например, относительной влажности 75 % и выше); а также при необходимости, окисление и фотолиз. Если АФС представляет собой раствор или суспензию, в ходе исследования стабильности необходимо оценить ее способность к гидролизу в широком интервале рН.

2.7. Оценка фотостабильности – неотъемлемая часть стрессовых исследований. Условия исследований фотостабильности описаны в разделе 4.

2.7. 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.

2.8. Результаты стрессовых исследований составляют неотъемлемую часть информации, предоставляемой уполномоченному органу государства-члена.

Выбор серий

2.9. Данные, полученные в ходе формализованных исследований стабильности, необходимо представить, по меньшей мере, 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.

2.10. Качество АФС в целом для серий, подвергаемых исследованию стабильности, должно быть репрезентативным в

отношении качества продукта, который будет производиться в промышленном масштабе.

Допускается предоставлять иные обосновывающие данные.

Система упаковки (укупорки)

2.11. 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.

Спецификация

2.12. 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.

2.13. Методики исследований должны позволять достоверно определять содержание АФС и продуктов ее деградации в смеси друг с другом.

2.14. Спецификации должны регламентировать методики исследований, допустимые пределы содержания примесей и продуктов деградации АФС.

Эти нормы, а также качественные и количественные физические, химические, биологические и микробиологические характеристики АФС и их допустимые отклонения, вносимые в спецификацию, следует определять на основании профиля деградации АФС.

Частота исследований

2.15. Частота исследований в ходе долгосрочных исследований должна быть достаточной для установления профиля стабильности фармацевтической субстанции. Частота исследований фармацевтических субстанций, предлагаемый период повторных исследований 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 исследования.

2.16. В условиях 6-месячного ускоренного хранения следует 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 исследования.

2.17. Если вследствие значительного изменения по результатам ускоренного хранения необходимо провести исследования 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).

Условия исследований

2.18. АФС необходимо исследовать в условиях (с соответствующими допустимыми отклонениями), позволяющих изучить ее термическую стабильность и, если необходимо, чувствительность к действию влаги. Условия и продолжительность исследований должны быть выбраны таким образом, чтобы соответствовать периоду и условиям при хранении, поставке и последующем применении.

2.19. Используемые приборы должны контролировать условия хранения в рамках диапазона, описанного в настоящих Требованиях. Условия хранения должны отслеживаться и регистрироваться. Кратковременные изменения условий из-за открывания двери прибора для хранения принимаются как неизбежные. В случае отклонения от условий хранения ввиду неисправности прибора, последствия должны быть установлены и занесены в отчет, если полагают, что это повлияло на результаты исследования стабильности. Последствия отклонений, которые превышают допустимые в течение более чем 24 часов, должны быть проанализированы.

2.20. На момент подачи документов на регистрацию долгосрочные исследования 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 исследований или срока годности (срока хранения). Дополнительные данные, собранные в течение периода регистрации,

должны быть представлены уполномоченному органу государства-члена. Данные, полученные при ускоренных и, если необходимо, при промежуточных исследованиях, могут быть использованы для оценки кратковременных отклонений от указанных в маркировке условий хранения (это может произойти при транспортировке).

2.21. Условия исследований АФС при долгосрочных, ускоренных и, если необходимо, промежуточных исследованиях, приведены в таблицах 2.1-2.3. Условия, описанные в п. 2.22. «Общие правила», применяют, если к АФС не применяются условия, описанные ниже в пп. 2.24., 2.29. Могут применяться и иные условия хранения, если это обосновано.

2.22. Общие правила

Таблица 2.1 – Условия исследований «Общие правила»

Исследование	Условия исследований (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации, месяцы
Долгосрочное ¹⁾	(25 ± 2) °C и (60 ± 5) % или (30 ± 2) °C и (65 ± 5) % ³⁾ или (30 ± 2) °C и (75 ± 5) % ³⁾	12
Промежуточное ²⁾	(30 ± 2) °C и (65 ± 5) %	6
Ускоренное	(40 ± 2) °C и (75 ± 5) %	6

¹⁾ Условия, при которых будут проводиться долгосрочные исследования, определяются климатическими условиями, при которых намереваются хранить АФС, и выбираются заявителем в соответствии с приложением А. Исследования в неблагоприятных условиях могут быть альтернативными условиям исследований при температуре (25 ± 2) °C и относительной влажности (60 ± 5) % или температуре (30 ± 2) °C и относительной влажности (65 ± 5) %.

²⁾ Если долгосрочные исследования проводятся при температуре (30 ± 2) °C и относительной влажности (65 ± 5) % или при температуре (30 ± 2) °C и относительной влажности (75 ± 5) %, то промежуточные исследования в этом случае не проводятся.

³⁾ Выполняется при обращении лекарственных средств в странах климатической зоны III-IV.

2.23. Если в условиях ускоренных исследований в любой момент времени в течение шести месяцев наблюдается «значительное изменение», то должны проводиться дополнительно промежуточные

исследования в рекомендованных условиях хранения. Результаты должны оцениваться по отношению к критерию «значительное изменение» (это применимо в том случае, если долгосрочные исследования проводятся при температуре $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(60 \pm 5) \%$), и включать все исследования долгосрочных исследований, если не обосновано иное. В документах для регистрации должны содержаться данные промежуточных исследований, полученные минимум в течение шести месяцев (при общей продолжительности исследований 12 месяцев).

2.24. АФС, подлежащие хранению в холодильнике.

Таблица 2.2 – Условия исследований АФС, подлежащих хранению в холодильнике

Исследование	Условия исследований (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи документов на регистрацию, месяцы
Долгосрочное	$(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$	12
Ускоренное ¹⁾	$(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(60 \pm 5) \%$ или $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(65 \pm 5) \%$ ²⁾ или $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(75 \pm 5) \%$ ²⁾ ОВ	6

¹⁾ Выбор условий хранения для ускоренных исследований основан на оценке рисков. Исследования при неблагоприятных условиях могут быть альтернативой исследованию при температуре $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(60 \pm 5) \%$ или температуре $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(65 \pm 5) \%$.

²⁾ Выполняется при обращении лекарственных средств в странах климатической зоны III-IV.

2.25. Если ниже четко не указано иное, данные, полученные при хранении в условиях охлаждения, необходимо оценивать в соответствии с разделом «Оценка» настоящего раздела.

2.26. Если в условиях ускоренных исследований в промежуток времени между третьим и шестым месяцами исследований наблюдается «значительное изменение», предлагаемый период до проведения

повторных исследований или срок годности (срок хранения) должен основываться на данных, полученных в реальном времени в условиях долгосрочных исследований.

2.27. Если «значительное изменение» наблюдается в течение первых трех месяцев ускоренных исследований, 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 исследований чаще, чем обычно.

2.28. Если «значительное изменение» произошло в первые три месяца ускоренных исследований, эти исследования прекращают.

2.29. АФС, подлежащие хранению в морозильной камере.

В редких случаях некоторые АФС необходимо хранить в морозильной камере. Установление периода до проведения повторных исследований или срока годности (срока хранения) таких АФС основано на данных, полученных при долгосрочных исследованиях стабильности, как описано в таблице 2.3. В данном случае ускоренные исследования 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 $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ или $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$, или $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ в течение подходящего периода времени.

Таблица 2.3 – Условия исследований АФС, подлежащих хранению в морозильной камере

Исследование	Условия исследований (температура)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи документов на регистрацию, месяцы
Долгосрочное	$(-20 \pm 5) ^\circ\text{C}$	12

2.30. Программу исследований стабильности АФС, которую необходимо хранить при температуре ниже минус $20 ^\circ\text{C}$, составляют в индивидуальном порядке.

Обязательство по стабильности

2.31. Если в регистрационном досье представлены данные о долгосрочной стабильности трех промышленных серий в течение всего предполагаемого периода до проведения повторных исследований, обязательство по продолжению исследования стабильности не требуется.

2.32. Если имеющиеся данные о долгосрочной стабильности первичных серий не охватывают весь предлагаемый период повторных исследований, одобренный по результатам регистрации, с целью однозначного определения такого периода необходимо принять обязательство о продолжении исследований стабильности после получения регистрационного удостоверения.

Должно быть взято одно из следующих обязательств:

i) 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 исследований;

ii) 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 исследований и включении дополнительных промышленных серий в исследования долгосрочной стабильности в течение предлагаемого периода повторных исследований;

iii) 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 исследований.

Протокол долгосрочного исследования стабильности при взятии обязательств по продолжению изучения стабильности должен быть таким же, как и для первичных серий, если научно не обоснован другой подход.

Оценка данных

2.33. Целью исследования стабильности является определение периода повторных исследований, 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 исследований). Степень вариабельности отдельных серий должна обеспечивать уверенность в том, что будущие промышленные серии будут соответствовать

спецификации в течение периода до проведения повторных исследований.

2.34. Данные могут указывать на столь незначительную деградацию и столь небольшую вариабельность, что при их рассмотрении очевидно, что предложенный период повторных исследований будет одобрен. При таких обстоятельствах, как правило, не нужно проводить статистическую обработку данных, достаточно представить обоснование ее отсутствия.

2.35. 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.

2.36. Если анализ показывает, что вариабельность от серии к серии невелика, полезно объединить данные для одной общей оценки (с целью получения одного значения). 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 отбраковки, превышающего 0,25). Если объединение данных нескольких серий неприемлемо, то полный период повторных исследований определяется на основании минимального времени, в течение которого серия удовлетворяет критериям приемлемости.

2.37. 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.

2.38. При достаточном обосновании в ходе процедуры регистрации в целях увеличения периода повторных исследований допускается некоторая экстраполяция сверх данных в реальном времени, полученных по результатам хранения в долгосрочных условиях. Обоснование должно основываться на сведениях о механизме деградации, результатах исследований 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).

2.38.1 Каждая оценка должна включать в себя не только количественное определение, но и содержание продуктов деградации и прочие показатели качества.

2.39. Дополнительная информация оценки данных о стабильности приведена в разделе 8.

Указания и маркировка (или указания в маркировке)

2.40. Указания в маркировке относительно хранения необходимо формулировать согласно соответствующим Требованиям к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года №76 или национальным

требованиям уполномоченного органа государства-члена. Указания по хранению должны быть установлены на основании оценки стабильности АФС и отражены в маркировке. При необходимости следует дать специальные инструкции, особенно в отношении фармацевтических субстанций, которые не выдерживают замораживания. Нельзя использовать такие термины, как «условия окружающей среды» или «комнатная температура».

2.41. Рекомендации по указаниям на маркировке приведены в приложении 2. Период повторных исследований или срок годности (срок хранения) устанавливается на основании информации о стабильности. Дата проведения повторных исследований или срок годности (срок хранения) должны быть отражены в маркировке упаковки, если это необходимо.

Продолжение исследований стабильности после регистрации

2.42. Исследование АФС стабильности продолжается после регистрации лекарственного препарата. Составленная программа продолжения исследований позволяет выявлять любые изменения стабильности (например, изменения количества продуктов деградации), наблюдать за стабильностью АФС и утверждать, что все дальнейшие серии АФС соответствуют, и будут соответствовать спецификации при условиях хранения, указанных в маркировке, в течение всего периода до проведения повторных исследований или срока годности (срока хранения).

2.43. Программа продолжения исследований стабильности должна быть описана в протоколе и результаты должны быть представлены в отчете.

Протокол программы продолжения исследований стабильности должен охватывать весь период повторных исследований или срок годности (срок хранения) и включать следующие параметры, (но не ограничиваться только ими):

- i) номер серии (серий) и размеры различных серий;
- ii) соответствующие физические, химические и биологические аналитические методики;
- iii) критерии приемлемости;
- iv) ссылки на аналитические методики;
- v) описание системы упаковки-укупорки;
- vi) частоту исследований;
- vii) описание условий хранения (стандартные условия для долгосрочных исследований, как описано в настоящих Требованиях, и согласующиеся с маркировкой АФС);
- viii) другие подходящие параметры, специфичные для АФС.

2.44. По меньшей мере, одна промышленная серия АФС в год (за исключением случая, если за год не было произведено ни одной серии) должна быть добавлена в программу наблюдения за стабильностью, и анализироваться ежегодно для подтверждения стабильности. В определенных ситуациях в программу наблюдения за стабильностью могут быть включены дополнительные серии. Например, продолжение исследований стабильности должно проводиться после любого значительного изменения или значительного отклонения в технологии производства или в системе упаковки, что может оказать влияние на стабильность АФС (дополнительно следует руководствоваться разделом 9).

2.45. Все результаты исследований, не соответствующие спецификации, и нетипичные тенденции должны быть изучены. Каждое подтвержденное «значительное изменение», результаты исследований, не соответствующие спецификации, и нетипичные тенденции должны быть немедленно доведены до производителя лекарственного препарата. Возможные воздействия на серии при реализации должны рассматриваться и обсуждаться с соответствующим производителем и уполномоченным органом государства-члена.

2.46. Полученные данные и предварительные выводы по программе исследований стабильности необходимо проанализировать, документировать и сохранить.

3. Исследования стабильности новых лекарственных препаратов

Общая информация

3.1. Разработка программы исследования стабильности лекарственного препарата должна основываться на знании поведения, свойств и стабильности АФС, а также на опыте, приобретенном по результатам исследований разработки составов препаратов, использованных в клинических исследованиях. Необходимо описать вероятные изменения условий хранения и представить основания выбора показателей, подлежащих исследованию в ходе формализованных исследований стабильности.

Исследования на фотостабильность

3.2. Исследования на фотостабильность, если они показаны, следует проводить, по меньшей мере, на одной первичной серии

лекарственного препарата. Стандартные условия исследования на фотостабильность описаны в разделе 4 настоящего документа.

Выбор серий

3.3. Данные по стабильности должны быть получены как минимум для трех первичных серий лекарственного препарата. Первичные серии должны быть произведены по той же технологии и упакованы в той же системе упаковки (укупорки), что и серии для реализации. Производство первичных серий должно имитировать производство промышленных серий и обеспечивать получение продукции такого же качества и соответствовать той же спецификации, что и серии, поступающие на рынок. Две из трех серий должны быть как минимум опытно-промышленного масштаба, третья может быть меньшей, если это обосновано. Если возможно, серии лекарственного препарата необходимо производить с использованием разных серий АФС.

3.4. Изучение стабильности должно быть представлено для каждой индивидуальной дозировки, лекарственной формы, типа и вместимости упаковки лекарственного препарата, за исключением случаев, когда применяют выбор крайних вариантов или матричный метод. Допускается представлять иные обосновывающие данные.

Система упаковки (укупорки)

3.5. Исследования стабильности 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, исследование должно проводиться с использованием лекарственного средства, упакованного в потребительскую упаковку. Исследования Все исследования, проведенные на лекарственном препарате без первичной упаковки или в упаковке из других упаковочных материалов, могут быть полезной частью стрессовых исследований или рассматриваться как дополнительная подтверждающая информация.

Спецификация

3.6. Изучение стабильности включает исследование таких свойств лекарственного препарата, которые подвержены изменениям в процессе хранения и возможно повлияют на качество, безопасность и (или) эффективность. Исследования должны охватывать, если применимо, физические, химические, биологические и микробиологические показатели, содержание консервантов (например, антиоксидантов, противомикробных консервантов) и функциональные исследования (например, системы доставки дозы).

Примеры параметров, которые необходимо анализировать при изучении стабильности, приведены в приложении 3.

3.7. Необходимо использовать валидированные аналитические методики, свидетельствующие о стабильности. Необходимость и объем исследований, подлежащих повторению, зависит от результатов валидации.

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.

3.8. Все расхождения между критериями приемлемости на срок годности и на выпуск противомикробных консервантов необходимо подтвердить доказанной зависимостью (validated correlation) между содержанием 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 первичной серии лекарственного препарата.

Частота исследований

3.9. Частота исследований при долгосрочных исследованиях должна быть достаточной для установления профиля стабильности лекарственного препарата. Частота исследований лекарственных препаратов, предлагаемый срок годности которых составляет, по меньшей мере, 12 месяцев, в условиях долгосрочного 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 срока годности.

3.10. 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 исследования путем добавления проб в конечной временной точке либо путем включения четвертой временной точки в протокол исследования.

3.11. Если вследствие значительного изменения по результатам ускоренных исследований стабильности необходимо провести исследования 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).

3.12. При обосновании допускается использовать сокращенные протоколы (выбор крайних вариантов и матричное планирование), которые в отношении определенных комбинаций факторов предусматривают меньшую частоту исследований или их отсутствие.

Условия хранения

3.13. Лекарственный препарат необходимо исследовать в условиях, (с допустимыми отклонениями), позволяющих изучить его термическую стабильность и, если необходимо, чувствительность к действию влаги, света или возможность потери растворителя. Выбранные условия исследований должны соответствовать условиям и продолжительности хранения, транспортировки и последующего применения с учетом климатических условий местности, для продажи в которой предназначен лекарственный препарат.

3.14. Изучение фотостабильности, являющееся неотъемлемой частью стрессовых исследований, должно быть проведено, как

минимум, на одной первичной серии лекарственного препарата в соответствии с рекомендациями раздела 4.

3.15. Если есть вероятность того, что контакт системы упаковки (укупорки) с лекарственным препаратом повлияет на его стабильность (например, контакт пробки с раствором при транспортировке) или произойдут изменения в системе упаковки (укупорки), необходимо включать в протокол информацию об ориентации лекарственного препарата во время хранения (то есть в прямом или перевернутом положении).

3.16. Допустимыми отклонениями при исследованиях считают приемлемые колебания температуры и относительной влажности оборудования для хранения при проведении исследований стабильности. Используемые приборы должны контролировать условия хранения в рамках диапазона, описанного в настоящих Требованиях. Условия хранения должны отслеживаться и регистрироваться. Кратковременные изменения условий из-за открывания двери прибора для хранения принимаются как неизбежные. В случае отклонения от условий хранения из-за неисправности прибора, последствия должны быть установлены и занесены в отчет. Последствия отклонений, которые превышают допустимые в течение более чем 24 часов, должны быть проанализированы.

В целях составления информации о применении, условиях хранения и периоде применения восстановленного или разведенного лекарственного препарата, необходимо изучить его стабильность после восстановления или разведения. Такие исследования необходимо проводить на первичных сериях восстановленного или разведенного лекарственного препарата на протяжении предлагаемого периода

применения в рамках формализованных исследований в начальной и конечной временных точках и, если до начала регистрации долгосрочные данные о полном сроке годности отсутствуют, на 12 месяце или в последней временной точке, для которой будут доступны данные. Повторение таких исследований с сериями, по которым взяты обязательства, как правило, не требуется.

3.17. На момент подачи досье необходимо представить результаты долгосрочных исследований, по меньшей мере, трех первичных серий длительностью не менее 12 месяцев и продолжать их до полного охвата предлагаемого срока годности. По запросу уполномоченного органа необходимо представить дополнительные данные, полученные в ходе процедуры регистрации. В целях оценки влияния кратковременных отклонений за пределы заявленных условий хранения (которые возможны при транспортировке) допускается использовать данные, полученные по результатам ускоренного хранения и, если применимо, хранения в промежуточных условиях.

3.18. 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.

3.20. Условия исследований «Общие правила».

Таблица 3.1 – Условия исследований «Общие правила»

Исследование	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации, месяцы
Долгосрочное ¹⁾	(25 ± 2) °С и (60 ± 5) % или (30 ± 2) °С и (65 ± 5) % или (30 ± 2) °С и (75 ± 5) % ⁴⁾	12
Промежуточное ²⁾	(30 ± 2) °С и (65 ± 5) %	6
Ускоренное	(40 ± 2) °С и (75 ± 5) %	6

¹⁾ Условия, при которых будут проводиться долгосрочные исследования, определяются климатической зоной, для которой предназначен лекарственный препарат и выбираются заявителем. Исследования в неблагоприятных условиях могут быть альтернативными условиям исследований при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности (60 ± 5) % или температуре (30 ± 2) °С и относительной влажности (65 ± 5) %.

²⁾ Если долгосрочные исследования проводятся при температуре (30 ± 2) °С и относительной влажности (65 ± 5) % или при температуре (30 ± 2) °С и относительной влажности (75 ± 5) %, то промежуточные исследования в этом случае не проводятся.

³⁾ Предварительный срок годности (срок хранения) не должен превышать более чем в 2

3.21. 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 исследование 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.

3.22. Лекарственные препараты, упакованные в герметичные контейнеры.

Чувствительность к влаге или возможность потери растворителя не является критичным для лекарственного препарата, упакованного в герметичную тару, которая обеспечивает постоянную преграду для прохождения влаги или растворителя. Таким образом, исследования

стабильности лекарственных препаратов, упакованных в непроницаемые контейнеры, может проводиться при любых контролируемых условиях или в условиях влажности окружающей среды.

3.23. Лекарственные препараты, упакованные в полупроницаемые контейнеры.

Для лекарственных препаратов на водной основе, упакованных в полупроницаемые контейнеры, должна оцениваться возможность потери в массе дополнительно к оценке физической, химической, биологической и микробиологической стабильности. Эта оценка должна проводиться в условиях низкой относительной влажности, как описано в таблице 3.2. Необходимо подтвердить, что лекарственные препараты на водной основе, хранящиеся в полупроницаемых контейнерах, способны выдерживать условия с низкой относительной влажностью.

В отношении безводных лекарственных препаратов, в которых используются растворители, допускается разработать и представить к рассмотрению иные сопоставимые подходы.

Лекарственные препараты, которые соответствуют спецификации после проведения долгосрочных и ускоренных исследований в условиях, описанных в таблице 3.2, демонстрируют целостность полупроницаемой упаковки.

Таблица 3.2 – Условия исследований лекарственных препаратов, упакованных в полупроницаемые контейнеры

Исследование	Условия исследований (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильность на момент подачи заявления о регистрации, месяцы
Долгосрочное ¹⁾	(25 ± 2) °C и (40 ± 5) % или (30 ± 2) °C и (35 ± 5) %	12
Промежуточное ²⁾	(30 ± 2) °C и (35 ± 5) %	6
Ускоренное	(40 ± 2) °C и не более 25 %	6

¹⁾ Условия, при которых будут проводиться долгосрочные исследования, определяются климатической зоной, для которой предназначен лекарственный препарат и выбираются заявителем. Исследования при температуре (30 ± 2) °C и относительной влажности (35 ± 5) % могут быть альтернативными исследованиям при температуре (25 ± 2) °C и относительной влажности (40 ± 5) %.

3.24. Если в ходе 6-месячного исследования в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, не являющееся потерей в массе, то в целях изучения влияния 30 °C-ной температуры в дополнение к долгосрочным исследованиям при 25±2 °C/отн.влажн. 40±5 % необходимо провести дополнительное исследование в промежуточных условиях по описанному в общих правилах алгоритму. Значимое изменение, выражающееся исключительно в потере в массе 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 °C и базовой относительной влажности 40 % лекарственный препарат не подвергнется значительной потере в массе.

3.26. При хранении лекарственного препарата, упакованного в полупроницаемый контейнер, в условиях, эквивалентных 3-месячному хранению при температуре 40 °C и относительной влажности не более 25 %, 5 %-ная потеря в массе признается значимым изменением. Вместе

с тем, при должном обосновании для небольших контейнеров (1 мл и менее) и однодозовых лекарственных препаратов допускается более чем 5 %-ная потеря в массе после 3-месячного хранения при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 %.

3.27. Альтернативный подход к исследованию при базовой относительной влажности согласно представленной выше таблице (будь то долгосрочные или ускоренные исследования) заключается в проведении исследований стабильности в условиях более высокой относительной влажности и вычислении потери в массе при базовой относительной влажности путем перерасчета. Это осуществляется путем экспериментального определения коэффициента проницаемости для системы упаковка (укупорка) или, как показано в примере ниже, путем расчета коэффициента потери в массе между двумя условиями влажности при одной и той же температуре. Коэффициент проницаемости системы упаковка (укупорка) можно определить экспериментально, используя пессимистический сценарий (например, наибольшее разведение из серии концентраций) для предлагаемого лекарственного препарата.

Пример определения потери в массе.

Надлежащий способ определения скорости потери в массе лекарственного препарата с определенной системой упаковка (укупорка), вместимостью контейнера и номинальным объемом при базовой относительной влажности заключается в умножении скорости потери в массе, установленной при альтернативной относительной влажности при той же температуре, на коэффициенты скорости потери в массе, приведенные в нижеследующей таблице. Необходимо

подтвердить, что скорость потери в массе при альтернативной относительной влажности в течение периода хранения линейна.

Таблица 3.3 – Определение коэффициента потери в массе

Альтернативная относительная влажность	Базовая относительная влажность	Коэффициенты скорости потери в массе при заданной температуре
60 %	25 %	1,9
60 %	40 %	1,5
65 %	35 %	1,9
75 %	25 %	3,0

Например, при заданной температуре в 40 °С расчетная скорость потери в массе при хранении в условиях относительной влажности не более 25 % – есть скорость потери в массе, соответствующая относительной влажности 75 %, помноженная на 3,0 — соответствующий коэффициент скорости потери в массе.

Также допускается использовать истинные коэффициенты скорости потери в массе в условиях относительной влажности, отличных от указанных в таблице.

3.28. Лекарственные препараты, подлежащие хранению в холодильнике.

Для лекарственных препаратов, подлежащих хранению в холодильнике, выбирают условия проведения исследований в соответствии с таблицей 3.4.

Таблица 3.4 – Условия исследований лекарственных препаратов, подлежащих хранению в холодильнике

Исследование	Условия исследований (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации, месяцы
Долгосрочные	(5 ± 3) °С (25 ± 2) °С и (60 ± 5) % или (30 ± 2) °С и (65 ± 5) % ²⁾ или (30 ± 2) °С и (75 ± 5) % ²⁾	12
Ускоренные ¹⁾		6

¹⁾ Выбор условий для ускоренных исследований основан на оценке рисков. Исследования при неблагоприятных условиях могут быть альтернативой исследованию при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности (60 ± 5) % или температуре (30 ± 2) °С и относительной влажности (65 ± 5) %.

²⁾ Выполняется при обращении лекарственных средств в странах климатической зоны III-IV.

Если лекарственный препарат упакован в полупроницаемый контейнер, то в целях оценки степени потери в массе необходимо представить соответствующие данные.

Данные, полученные по результатам хранения в холодильнике, необходимо оценивать в соответствии с разделом «Оценка» настоящего раздела.

3.29. 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.

Если в течение первых трех месяцев в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, то необходимо проанализировать влияние кратковременных отклонений 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 исследований. Если значимое изменение происходит в течение первых трех месяцев, продолжение исследования лекарственного препарата в 6-месячном исследовании не требуется.

3.30. Лекарственные препараты, подлежащие хранению в морозильной камере.

Для лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, условия проведения исследований приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Условия исследований лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере

Исследование	Условия исследований (температура)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации, месяцы
Долгосрочное	$(-20 \pm 5) ^\circ\text{C}$	12

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 отклонений за пределы предлагаемых условий хранения следует изучить одну серию при повышенной температуре (например, при $5 \pm 3 ^\circ\text{C}$ или $25 \pm 2 ^\circ\text{C}$) в течение необходимой продолжительности времени.

3.31. Лекарственные препараты, подлежащие хранению при температуре ниже минус $20 ^\circ\text{C}$.

Лекарственные препараты, подлежащие хранению при температуре ниже $-20 ^\circ\text{C}$, необходимо рассматривать в индивидуальном порядке.

Обязательство по стабильности

3.32. Если в регистрационном досье представлены данные долгосрочной стабильности трех промышленных серий, охватывающие предлагаемый срок годности (срок хранения), то обязательство по стабильности не требуется.

3.33. Если имеющиеся данные о долгосрочной стабильности первичных 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.

Должно быть принято одно из следующих обязательств:

i) 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;

ii) 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 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;

iii) 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.

Протокол долгосрочного исследования стабильности при взятии обязательств по стабильности должен быть таким же, как и для первичных серий, если научно не обоснован другой подход.

Если необходимость проведения промежуточного исследования вызвана значимым изменением в условиях ускоренного хранения первичных 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 промежуточного хранения.

Оценка данных

3.34. Для представления и оценки информации по стабильности должен быть использован систематизированный подход, охватывающий результаты исследований физических, химических, биологических и микробиологических свойств, включая специфические характеристики для определенных лекарственных форм (например, скорости растворения для твердых лекарственных форм).

3.35. Результаты исследования стабильности позволяют установить, основываясь на анализе, по меньшей мере, трех серий лекарственного препарата, срок годности (срок хранения) и

рекомендации по хранению, которые будут указаны в информации о лекарственном препарате, применимые для всех будущих серий лекарственного препарата, производимых при одинаковых условиях.

Степень вариабельности отдельных серий должна обеспечивать уверенность в том, что будущие промышленные серии будут соответствовать спецификации на протяжении всего срока годности (срока хранения).

Если данные указывают на незначительную деградацию и такую небольшую вариабельность, и предложенный срок годности (срок хранения) будет подтвержден, в этом случае нет необходимости в проведении статистической обработки данных. Достаточно представить полное обоснование отсутствия такой обработки.

3.36. Предварительный срок годности (срок хранения) 24 месяца может быть установлен, если соблюдены следующие условия:

- i) известно, что АФС, из которой изготовлен лекарственный препарат, стабильна;
- ii) проведены исследования стабильности в условиях, описанных в пп. 3.13 – 3.31, за время исследований не произошло никаких «значительных изменений»;
- iii) имеются дополнительные данные, подтверждающие стабильность лекарственного препарата такого же состава, который имеет срок хранения 24 месяца и более;
- iv) производитель обязуется проводить долгосрочные исследования на протяжении предполагаемого срока годности (срока хранения) и предоставлять полученные результаты уполномоченному органу государства-члена.

3.37. 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, p -значение для уровня значимости отбраковки $>0,25$) к наклонам линий регрессии и точек пересечения нулевого момента времени отдельными сериями. Если объединение данных нескольких серий неприемлемо, то полный срок годности определяется на основании минимального времени, в течение которого серия удовлетворяет критериям приемлемости.

3.38. 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..

3.39. 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 исследований 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).

3.40. Каждая оценка должна включать в себя не только количественное определение, но и содержание продуктов деградации и прочие показатели качества. В соответствующих случаях следует уделить внимание повторной оценке правильности материального баланса, различным закономерностям стабильности и деградации.

3.41. Дополнительная информация об оценке данных о стабильности приведена в разделе 8.

Формулировки (информация) о лекарственном препарате

3.42. Описание условий хранения в целях внесения в информацию о препарате необходимо осуществлять в соответствии с Требованиями к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, утвержденными решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 76 и 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. 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».

Сведения о сроке годности должны напрямую зависеть от экспериментально подтвержденной стабильности лекарственного препарата. На маркировке контейнера необходимо указывать дату истечения срока годности.

Стабильность лекарственных препаратов, готовых к применению

3.43. Цель исследования 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.

Положения настоящего раздела применимы к лекарственным препаратам в многодозовых упаковках, которые после нарушения целостности укупорочной 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.

3.44. 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. Это обоснование может основываться на результатах экспериментальных исследований.

3.45. Исследования следует проводить как минимум на двух сериях, по меньшей мере, опытно-промышленных. По меньшей мере, одна серия должна быть с истекающим сроком годности. Если результаты таких исследований отсутствуют, следует провести исследования 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 укупорки такого лекарственного препарата, а также медицинского изделия (при его наличии) должны быть идентичны таковым, предлагаемым для продажи.

Если препарат будет представлен более чем одной вместимостью контейнера или в различных дозировках, то исследование стабильности готового к применению лекарственного препарата необходимо осуществлять с той из них, которая подвержена наибольшему изменению. Следует всегда обосновывать выбор испытываемого лекарственного препарата.

3.46. Исследование, 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.

В течение предлагаемого срока годности препарата, готового к применению, необходимо испытать подверженные изменению при хранении физические, химические, биологические и

микробиологические свойства. Исследование, по возможности, необходимо проводить в промежуточные и последнюю временные точки предлагаемого срока годности препарата, готового к применению, используя остаток препарата в контейнере.

3.47. Во время исследований лекарственный препарат следует хранить в условиях, указанных в информации о лекарственном препарате (общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше).

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 исследованию:

Физические:	цвет, прозрачность, целостность укупорки, механические включения, размер частиц
Химические:	количественное определение фармацевтической(их) субстанции(й), содержание противомикробного консерванта, антиоксиданта, продуктов деградации, pH
Микробиологические:	общее число жизнеспособных организмов (total viable count), стерильность

Аналитические методики, используемые в исследования, должны быть валидированы. Необходимо использовать методики, свидетельствующие о стабильности.

Результаты исследований оформляют в виде таблиц или графиков.

Необходимо представить полученные по результатам исследования выводы. В случае аномальных результатов (выходящих за пределы спецификации) следует объяснить их наличие.

При необходимости и обоснованности следует представить спецификацию на срок годности препарата, готового к применению.

Для определения необходимости указания срока годности препарата, готового к применению и дополнительных условий хранения, следует использовать данные о стабильности препарата, готового к применению.

3.48. Период применения лекарственного препарата следует указывать в маркировке. Кроме того, необходимо предусмотреть место (если позволяет ее размер) для указания потребителем даты первого вскрытия упаковки или даты, до которой допускается применение лекарственного препарата после вскрытия упаковки.

Период применения лекарственного препарата и рекомендации по хранению лекарственного препарата во время применения (если они необходимы) следует указывать в общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению и в тексте маркировки вторичной упаковки.

Максимальный период применения стерильных лекарственных препаратов

3.49. Положения настоящего раздела распространяются на стерильные лекарственные препараты для медицинского применения, за исключением радиофармацевтических и приготовляемых или модифицируемых *ex tempore*.

Заявителю следует учитывать рекомендации Фармакопеи ЕАЭС относительно сроков и условий хранения отдельных категорий стерильных лекарственных препаратов после первого вскрытия упаковки.

В настоящем разделе рассматривается срок между вскрытием контейнера препарата и временем его введения пациенту, продолжительность введения как таковая не учитывается.

3.50. 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.

Таблица 3.6 – Примеры предоставления информации о максимальном периоде применения стерильных лекарственных препаратов для медицинского применения после первого вскрытия упаковки или после подготовки к применению

Стерильные лекарственные препараты без консерванта:	Примеры предоставления информации
Общие указания	<p>Химическая и физическая стабильность готового к применению препарата подтверждена в течение x часов/дней при y °С.</p> <p>С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия/восстановления/разведения не препятствует микробной контаминации, препарат подлежит немедленному применению.</p> <p>Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.</p>
Инфузионные или инъекционные	<p>Химическая и физическая стабильность готового к применению препарата подтверждена в течение x часов/дней при y °С.</p> <p>С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя и, в целом, не должно превышать 24 часов при температуре 2–8 °С, если восстановление/разведение и т.д. не осуществлялось в</p>

Консервантные препараты на водной основе (включая противомикробные консерванты и самоконсервируемые препараты) Безводные препараты (например, масляные)	проверенных и валидированных асептических условиях. Химическая и физическая стабильность готового к применению препарата подтверждена в течение x часов/дней при y °С. С микробиологической точки зрения после вскрытия препарат допускается хранить не более чем z дней при температуре t °С. Иные условия и продолжительность хранения являются ответственностью заявителя.
--	---

Заявитель обязан обосновать значения z и t в индивидуальном порядке; z не должно, в целом, превышать 28 дней.

Продолжение исследований стабильности после регистрации

3.51. Исследование стабильности лекарственного препарата продолжается после его регистрации. Программа продолжения исследований должна обеспечивать выявление всех изменений стабильности (например, изменение количества продуктов деградации или изменение скорости растворения), обусловленных изменением системы упаковки-укупорки, в которой лекарственный препарат реализуется, наблюдение за стабильностью лекарственного препарата на протяжении всего срока годности (срока хранения) и подтверждать, что все дальнейшие серии лекарственного препарата будут соответствовать спецификации при соблюдении условий хранения, указанных в информации о лекарственном препарате.

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 такие исследования не предусмотрены, то единичного исследования при продолжении исследований стабильности может быть достаточно.

Такие же исследования проводятся и для промежуточных продуктов, которые хранятся и используются на протяжении длительного периода.

3.53. Программа продолжения исследований стабильности должна быть описана в протоколе и результаты должны быть представлены в отчете.

Протокол программы продолжения исследований стабильности 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 аналитические методики;

iii) критерии приемлемости;

iv) ссылки на аналитические методики;

v) описание системы упаковки-укупорки;

vi) частоту исследований;

vii) описание условий исследований (стандартные условия для долгосрочных исследований, как описано в настоящих Требованиях, и согласующиеся с указаниями по условиям хранения в информации о лекарственном препарате);

viii) другие подходящие параметры, специфичные для лекарственного препарата.

Протокол программы продолжения исследований стабильности может отличаться от первоначального, представленного в регистрационном досье, если это обоснованно и отражено в протоколе.

3.54. Число серий и частота исследований должны обеспечивать получение достаточного количества данных, необходимых для анализа.

Если не обосновано иное, в течение года минимум одна серия 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 вариантов и матричное планирование, если это научно обосновано в протоколе.

3.55. В определенных случаях в программу продолжения исследований стабильности следует включать дополнительные серии. Например, текущие исследования стабильности необходимо проводить, если происходит «значительное изменение» или значимое отклонение в процессе производства или в системе упаковки. Каждая переработка, повторная обработка, регенерация (восстановление) подлежит расследованию. Дополнительно следует руководствоваться разделом 9.

3.56. Все результаты исследований, не соответствующие спецификации, или нетипичные тенденции подлежат расследованию. Каждое подтвержденное «значительное изменение», результаты исследований, не соответствующие спецификации, и нетипичные тенденции необходимо немедленно доводить до производителя лекарственного препарата. Возможные воздействия на серии при продаже должны рассматриваться при консультации с соответствующим производителем и уполномоченным органом государства-члена.

Полученные данные и предварительные выводы по программе необходимо проанализировать, документировать и сохранить.

4. Исследования новых активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов на фотостабильность

Общие положения

4.1. Исследования на фотостабильность являются неотъемлемой частью стрессовых исследований новых АФС и лекарственных препаратов.

4.2. Для доказательства того, что воздействие света не приводит к недопустимым изменениям, следует оценить внутренние свойства фотостабильности, присущие новым АФС и лекарственным препаратам. Как правило, исследования на фотостабильность проводят на одной серии материала, отобранного в соответствии с подразделом «Выбор серий» разделов 2 и 3 настоящего документа. 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 о регистрации, и от категории внесенного изменения.

В настоящем 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 после их введения (т.е. в условиях их применения), а также условий использования, не рассмотренных в разделах 2 и 3. Допускается использовать альтернативные подходы при условии представления научного обоснования.

4.3. Рекомендуется, чтобы систематизированный подход к исследованию на фотостабильность предусматривал проведение таких исследований (если применимо), как:

- i) исследования АФС;
- ii) исследования лекарственного препарата без первичной упаковки;
- iii) исследования (при необходимости) лекарственного препарата в первичной упаковке;
- iv) исследования (при необходимости) лекарственного препарата во вторичной упаковке.

Объем исследований лекарственного препарата должен определяться на основании наличия (или отсутствия) приемлемых изменений, возникших в конце исследования влияния света в соответствии с описанием, представленным в приложении 4. Приемлемым изменением считается изменение в пределах, обоснованных заявителем.

4.4. Требования к маркировке АФС и лекарственных препаратов, неустойчивых к воздействию света, установлены в приложении 2.

Источники света

4.5. Для исследований на фотостабильность могут быть использованы описанные ниже источники света. Заявитель должен осуществлять соответствующий контроль температуры для сведения к минимуму влияния ее локальных изменений, либо при тех же условиях окружающей среды параллельно проводить контрольные исследования в темноте, если не обосновано иное. Для вариантов 1 и 2 производитель лекарственного препарата или заявитель может полагаться на

спецификацию спектрального распределения, предоставленную производителем источника света.

Вариант 1

Любой источник света, предназначенный для выработки света, подобный стандарту излучения D65/ID65, например, флуоресцентная лампа искусственного дневного света, сочетающая видимое и ультрафиолетовое излучение, ксеноновая или галогеновая лампы. D65 – это стандарт, признанный в международной практике, для наружного дневного освещения, как определено в стандарте ISO 18909:2006. ID65 является эквивалентным стандартом для отраженного дневного освещения внутри помещения. Источник света, испускающий значительную часть излучения в области менее 320 нм, допускается оснастить соответствующим фильтром или фильтрами для устранения этого излучения.

Вариант 2

В этом варианте одну и ту же пробу следует подвергнуть экспозиции:

i) лампы с холодной белой флуоресценцией, предназначенной для выработки света, подобной указанной в стандарте ISO 18909:2006;

ii) лампы с излучением в ближней ультрафиолетовой области со спектральным распределением от 320 до 400 нм с максимальным излучением энергии в диапазоне длины волны от 350 до 370 нм; значительная часть ультрафиолетового излучения лампы должна быть в диапазоне от 320 до 360 нм и от 360 до 400 нм.

Методика

4.6. При подтверждающих исследованиях пробы подвергают воздействию света при условии общей световой экспозиции не менее 1,2 млн. лк-ч и энергетической экспозиции в ближней ультрафиолетовой области не менее $200 \text{ Вт}\cdot\text{ч}/\text{м}^2$ так, чтобы можно было провести непосредственное сравнение АФС и лекарственного препарата.

Пробы могут подвергаться световой экспозиции со всех сторон при применении валидированной химической актинометрической системы, подтверждающей получение определенного воздействия света, или в течение соответствующего интервала времени, если условия контролируют с помощью калиброванных радиометров (люксметров). Пример актинометрической методики приведен в приложении 5.

Если для оценки вклада индуцированных температурой изменений в общие наблюдаемые изменения в качестве темного контроля используют защищенные образцы (например, пробы, завернутые в алюминиевую фольгу), то их следует размещать рядом с пробой, исследуемой на фотостабильность.

Исследования активной фармацевтической субстанции на фотостабильность

4.7. Исследования АФС на фотостабильность должны состоять из двух частей: исследований по принудительной деградации и подтверждающих исследований.

Целью исследований на принудительную деградацию является оценка общей фоточувствительности АФС для разработки аналитической методики и (или) выяснения путей деградации АФС. Для валидации аналитических методик, применяемых при этих исследованиях, допускается использовать саму 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 зависимости от фоточувствительности данной АФС и интенсивности используемых источников света. В целях разработки и валидации методики целесообразно ограничить время световой экспозиции и завершить исследования, если наблюдается значительная декомпозиция. Для светоустойчивых материалов исследования допускается завершить по достижении соответствующего уровня экспозиции. Планирование таких экспериментов осуществляется по усмотрению заявителя, но используемые уровни экспозиции должны быть обоснованы.

В условиях принудительной деградации могут обнаруживаться продукты деградации, образование которых маловероятно в условиях подтверждающих исследований. Такие данные могут использоваться при разработке и валидации соответствующих аналитических методик. Если на практике было доказано, что эти продукты деградации не образуются при подтверждающих исследованиях, то нет необходимости проводить их дальнейшее изучение.

4.8. Затем должны быть проведены подтверждающие исследования для получения информации, необходимой для обращения

с продукцией, ее упаковки и маркировки (для получения информации по планированию таких исследований см. пп. 4.6, 4.9, 4.10).

На стадии разработки, как правило, испытывают одну серию фармацевтической субстанции, затем, если фармацевтическая субстанция однозначно фотостабильна или фотолабильна, параметры фотостабильности необходимо подтвердить на одной серии, выбранной в соответствии с разделом 2. Если результаты подтверждающих исследований сомнительны, то должны быть проведены исследования не менее чем на двух дополнительных сериях. Образцы должны быть выбраны в соответствии с требованиями раздела 2.

Представление проб

4.9. 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 исследования.

4.10. 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.

Анализ проб

4.11. По окончании световой экспозиции необходимо проанализировать образцы на наличие любых изменений их 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.

4.12. В случае твердых фармацевтических субстанций необходимо убедиться в том, что в отдельных исследованиях 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.

Оценка результатов

4.13. Исследования принудительной деградации должны быть спланированы таким образом, чтобы обеспечить получение сведений, необходимых для разработки и валидации аналитических методик, используемых в подтверждающих исследованиях. Такие методики

должны обладать способностью различать и обнаруживать продукты фотолитической деградации, образующиеся в ходе подтверждающих исследований. При оценке результатов этих исследований важно осознавать, что они являются частью стрессовых исследований и, следовательно, не предназначены для установления качественных и количественных пределов изменений.

4.14. Подтверждающие исследования должны определять меры предосторожности, требуемые при производстве или разработке состава лекарственного препарата, а также необходимость использования светоустойчивой упаковки. 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).

Исследование фотостабильности лекарственного препарата

4.15. Как правило, исследования фотостабильности лекарственного препарата следует проводить последовательно, начиная с исследования неупакованного лекарственного препарата, и переходя (при необходимости) к исследованиям лекарственного препарата в первичной упаковке, а затем во вторичной упаковке. Исследования должны проводиться до тех пор, пока не будут получены результаты, подтверждающие, что лекарственный препарат достаточно защищен от

воздействия света. Лекарственный препарат должен подвергаться воздействию света при условиях, описанных в п. 4.6.

4.16. 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 в соответствии с разделом 3. Если результаты подтверждающего исследования сомнительны, необходимо испытать до двух дополнительных серий.

4.17. Исследование некоторых лекарственных препаратов, в отношении которых подтверждена полная непроницаемость для света их первичной упаковки, например, алюминиевые тубы или банки, как правило, проводят только на неупакованном лекарственном препарате.

4.18. 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.

Используемые методики исследований должны быть валидированы надлежащим образом.

Представление образцов

4.19. 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 исследования.

4.20. При исследовании 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.

Если прямая экспозиция невозможна (например, вследствие окисления лекарственного препарата), пробу необходимо поместить в подходящий защитный инертный прозрачный контейнер (например, кварц).

Если требуется исследование 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 исследовании контейнеров больших объемов (например, упаковка-диспенсер) допускается определенная подгонка условий исследования.

Анализ проб

4.21. По окончании световой экспозиции необходимо проанализировать пробы 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 валидированных соответствующим образом методик в отношении продуктов, образования которых можно ожидать в результате процесса фотохимической деградации.

4.22. При изучении порошков, необходимо убедиться в том, что в отдельных исследованиях используется репрезентативная доля пробы. Исследование твердых лекарственных форм для приема внутрь необходимо 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.

Оценка результатов

4.23. 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,

необходимо учитывать результаты остальных формализованных исследований стабильности (см. раздел 3, а также документы Союза, посвященные примесям).

5. Исследования стабильности существующих активных фармацевтических субстанций

Область применения

5.1 Изложенные в разделе 2 положения относительно новых АФС применимы к существующим АФС. Вместе с тем, в зависимости от наличия и характера информации о стабильности АФС, может быть сокращен объем необходимых для регистрации данных.

В настоящем разделе приведена совокупность данных по изучению стабильности известных АФС. В то же время предусмотрена достаточная гибкость, позволяющая охватить разнообразие различных практических ситуаций, обусловленных определенными научными взглядами и свойствами оцениваемых материалов. Применимы и другие подходы, если это научно обосновано.

Перед проведением исследований составляется программа изучения стабильности АФС, включающая виды планируемых исследований (стрессовые, ускоренные и долгосрочные), выбор серий, описание системы упаковки-упорки, испытываемые характеристики, аналитические методики, частоту исследований, условия хранения.

Общие положения

5.2. Информация о стабильности АФС является неотъемлемой частью систематизированного подхода к оценке ее стабильности.

Если АФС не описана в фармакопейных статьях Фармакопеи

Евразийского экономического союза (далее – Фармакопея ЕАЭС), фармакопей государств-членов, Европейской фармакопеи, необходимо провести исследования стабильности.

Если АФС описана в фармакопейных статьях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств-членов, Европейской фармакопеи, для которых указаны продукты деградации и установлены соответствующие пределы содержания, но не определен период повторных исследований, возможны два варианта:

i) заявитель должен указать, что АФС соответствует фармакопейной статье непосредственно перед производством лекарственного препарата. В этом случае исследования стабильности не требуются при условии того, что соответствие фармакопейной статье подтверждено для определенного производителя фармацевтической субстанции;

ii) заявитель должен установить период повторных исследований или срок годности (срок хранения) на основании результатов долгосрочных исследований стабильности.

Стрессовые исследования

5.3. Стрессовые исследования АФС могут помочь идентифицировать вероятные продукты деградации, что, в свою очередь, позволяет установить пути деградации и свойственную молекуле стабильность, а также валидировать способность аналитических методик определять стабильность.

Проведение стресс-исследования в отношении растительного сырья и растительных продуктов, как правило, не требуется.

Для АФС могут быть применены следующие подходы:

i) если АФС описана в фармакопейных статьях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств-членов, Европейской фармакопеи и полностью соответствует установленным в ней критериям приемлемости, не требуется приводить данные о продуктах деградации, если они перечислены под заголовками «исследование на чистоту» и (или) «раздел по примесям»;

ii) если АФС не описана в фармакопейных статьях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств-членов, Европейской фармакопеи, возможны два варианта:

1) при наличии необходимых данных, опубликованных в литературе, их допускается представить в качестве обоснования путей деградации;

2) 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.

5.4. Стресс-исследование, скорее всего, будет проводиться на одной серии фармацевтической субстанции. Они должны включать исследование влияния на АФС температуры при ее последовательных повышениях на 10 °С выше температуры ускоренных исследований (например, 50 °С, 60 °С т. д.) и влажности, если это целесообразно (например, относительной влажности 75 % и выше), а также окисления и фотолиза. В исследовании также необходимо оценивать подверженность фармацевтической субстанции, находящейся в растворе или суспензии, гидролизу в широком диапазоне значений рН. Неотъемлемой частью стрессовых исследований должны быть

исследования фотостабильности. Стандартные условия исследований фотостабильности приведены в разделе 4.

5.5. 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.

Выбор серий

5.6. При выборе серий допустимы два варианта:

- i) данные о стабильности по результатам ускоренных и долгосрочных исследований, 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 исследований;
- ii) данные о стабильности по результатам ускоренных и долгосрочных исследований, 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 исследований.

Система упаковки (укупорки)

5.7. 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.

Спецификация

5.8. 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.

5.9. Критерии приемлемости — это численные пределы, диапазоны и другие критерии описанных определенных исследований, 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. В отношении АФС, описанных в фармакопейных статьях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств-членов, Европейской фармакопеи, исследования необходимо проводить в соответствие с такой статьей или используя исследования, 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.

Спецификации растительного сырья и растительных продуктов описаны в документе Союза, посвященном спецификациям растительного сырья, растительных продуктов и растительных лекарственных препаратов.

Частота исследований

5.10. Указания по частоте исследований приведены в пп. 2.15 – 2.17 настоящих Требований.

При достаточном обосновании частоту исследований растительного сырья и растительных продуктов, по которым заявитель обладает архивными данными серий, допускается снизить.

Условия хранения

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. Условия хранения и продолжительность исследований должны охватывать хранение, транспортировку и последующее использование.

5.12. На момент подачи заявления о регистрации продолжительность долгосрочных исследований для вариантов i) и ii) (см. п. 5.6) должна составлять, по меньшей мере, шесть месяцев. По запросу уполномоченного органа необходимо представить дополнительные данные, полученные в ходе процедуры регистрации. В целях оценки влияния кратковременных отклонений за пределы

заявленных условий хранения (которые возможны при транспортировке) допускается использовать данные, полученные по результатам ускоренного хранения и, если применимо, хранения в промежуточных условиях.

5.13. 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.

Могут применяться и другие условия исследований, если это обосновано.

Таблица 5.1 – Условия исследований «Общие правила»

Исследование	Условия исследований (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрацию, месяцы
Долгосрочное ¹⁾	(25 ± 2) °C и (60 ± 5) % или (30 ± 2) °C и (65 ± 5) % ³⁾ или (30 ± 2) °C и (75 ± 5) % ³⁾	6 (для вариантов i) и ii) (см. п. 5.6)
Промежуточное ²⁾	(30 ± 2) °C и (65 ± 5) %	6
Ускоренное	(40 ± 2) °C и (75 ± 5) %	6

¹⁾ Заявитель вправе выбрать один из двух вариантов условий проведения долгосрочных исследований: 25±2 °C/отн.влажн. 60±5 % или 30±2 °C/отн.влажн. 65±5 %. Во втором случае исследование в промежуточных условиях хранения не требуется.

²⁾ При обосновании исследование в условиях ускоренного и промежуточного хранения растительного сырья и растительных продуктов не требуется, если в информации о препарате есть ясные указания о необходимости хранения при температуре ниже 25 °C.

³⁾ Выполняется при обращении лекарственных средств в странах климатической зоны III-IV

5.14. 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 исследование 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 исследований. Первоначальное подаваемое досье должно содержать, по меньшей мере, 6-месячные данные хранения из 12-месячного исследования в промежуточных условиях хранения.

5.15. АФС, подлежащие хранению в холодильнике.

Условия исследований АФС, подлежащих хранению в холодильнике, при долгосрочных и ускоренных исследованиях, приведены в таблице 5.2.

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.

Если в период с 3 по 6 месяцы в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, то предлагаемый период повторного исследования должен основываться на данных в реальном времени, полученных по результатам долгосрочного хранения.

Таблица 5.2 – Условия исследований АФС, подлежащие хранению в холодильнике

Исследование	Условия исследований (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильность на момент подачи заявления о регистрации, месяцы
Долгосрочное	$(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$	6 (для вариантов i) и ii) (см. п. 5.6)
Ускоренное ¹⁾	$(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(60 \pm 5) \%$ или $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(65 \pm 5) \%$ ²⁾ или $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(75 \pm 5) \%$ ²⁾	6

¹⁾ Выбор условий для ускоренных исследований основан на оценке рисков. Исследования при неблагоприятных условиях могут быть альтернативой исследованию при температуре $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(60 \pm 5) \%$ или температуре $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(65 \pm 5) \%$

²⁾ Выполняется при обращении лекарственных средств в странах климатической зоны III-IV.

Если в течение первых трех месяцев в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, то необходимо проанализировать влияние кратковременных отклонений 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 исследований. Если значимое изменение происходит в течение первых трех месяцев, продолжение исследования фармацевтической субстанции в 6-месячном исследовании не требуется.

5.17. АФС, подлежащие хранению в морозильной камере.

Условия долгосрочных исследований АФС, подлежащих хранению в морозильной камере, приведены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Условия исследований АФС, подлежащих хранению в морозильной камере

Исследование	Условия исследований (температура)	Минимальная продолжительность исследования стабильность на момент подачи заявления о регистрации, месяцы
Долгосрочное	$(-20 \pm 5) \text{ } ^\circ\text{C}$	6 (для вариантов i) и ii) (см. п. 5.6)

Период повторных исследований 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 отклонений за пределы предлагаемых условий хранения (например, при транспортировке или разгрузке) следует испытать одну серию при повышенной температуре (например, при $5 \pm 3 \text{ } ^\circ\text{C}$ или $25 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C}$) в течение необходимой продолжительности времени.

5.18. АФС, подлежащие хранению при температуре ниже минус $20 \text{ } ^\circ\text{C}$.

Программу исследований стабильности АФС, которую необходимо хранить при температуре ниже минус $20 \text{ } ^\circ\text{C}$, составляют в индивидуальном порядке.

Обязательство по дальнейшему изучению стабильности

5.19. Условия, при которых требуется обязательство по стабильности, и объем необходимых данных приведены в пп. 2.31 и 2.32.

Оценка данных

5.20. Оценка данных проводится в соответствии с пп. 2.33 – 2.38 и разделом 8.

Указания и маркировка (или указания в маркировке)

5.21. Указания по маркировке приведены в пп. 2.40 и 2.41.

Продолжение исследований стабильности после регистрации

5.22. Продолжение исследований стабильности проводится в соответствии с пп. 2.42 – 2.46.

6. Исследования стабильности лекарственных препаратов, произведенных из известных активных фармацевтических субстанций

Общие положения

6.1. Разработка программы исследования стабильности для лекарственного препарата должна основываться на знании свойств и стабильности АФС и лекарственной формы.

Программа исследования стабильности лекарственного препарата должна включать виды планируемых исследований (ускоренные и долгосрочные), выбор серий, описание системы упаковки (укупорки), испытываемые характеристики, аналитические методики, частоту исследований, условия хранения.

Исследования на фотостабильность

6.1.1. Исследования на фотостабильность, если они показаны, следует проводить, по меньшей мере, на одной первичной серии

лекарственного препарата. Стандартные условия исследования на фотостабильность описаны в разделе 4 настоящего документа.

Выбор серий

6.2. На момент подачи заявления о регистрации необходимо представить 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) в случае стандартных лекарственных форм (например, твердые лекарственные формы с немедленным высвобождением, растворы), АФС которых являются стабильными, допускается представление информации о стабильности, по меньшей мере, для двух первичных опытно-промышленных серий;

ii) в случае критических лекарственных форм или нестабильности АФС, необходимо представить информацию о стабильности трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья серия может быть меньшей.

Производственный процесс, используемый для изготовления первичных 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. Серии лекарственного препарата, если возможно, необходимо производить с использованием разных серий АФС.

Исследование стабильности должно быть представлено для каждой индивидуальной дозировки лекарственной формы, вида и вместимости упаковки лекарственного препарата, за исключением случаев, когда применяют выбор крайних вариантов или матричный метод.

Допускается представлять иные вспомогательные данные.

Система упаковки (укупорки)

6.3. Требования к системе упаковки (укупорки) приведены в п. 3.5.

Спецификация

6.4. Требования приведены в пп. 3.6 – 3.8.

Частота исследований

6.5. Требования приведены в пп. 3.9 – 3.12.

Условия хранения

6.6. Лекарственный препарат необходимо исследовать в условиях (с допустимыми отклонениями), позволяющих определить его термическую стабильность и, если необходимо, чувствительность к действию влаги или проверить возможность потери растворителя. Условия и продолжительность исследований должны быть выбраны таким образом, чтобы соответствовать условиям и продолжительности хранения, транспортировки и последующего применения с учетом климатических условий местности, для продажи в которой предназначен лекарственный препарат.

6.7. Исследование фотостабильности, являющееся неотъемлемой частью стрессовых исследований, должно быть проведено на как минимум на одной первичной серии лекарственного препарата в соответствии с разделом 4.

6.8. В целях составления информации о применении, условиях хранения и периоде применения восстановленного или разведенного лекарственного препарата, необходимо изучить его стабильность после восстановления или разведения.

6.9. Данные исследования необходимо проводить на первичные сериях восстановленного или разведенного лекарственного препарата на протяжении предлагаемого периода применения в рамках формализованных исследований в начальной и конечной временных точках и, если до начала регистрации долгосрочные данные о полном сроке годности отсутствуют, на шестом месяце или в последней временной точке, для которой будут доступны данные. Повторение таких исследований с сериями, по которым взяты обязательства, как правило, не требуется.

6.10. На момент подачи заявления о регистрации продолжительность долгосрочных исследований должна составлять, по меньшей мере, шесть месяцев для варианта i) или 12 месяцев для варианта ii) (см. п. 6.2). Исследования 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. Для оценки влияния кратковременных отклонений за пределы заявленных условий хранения (которые возможны при транспортировке) допускается использовать

данные, полученные по результатам ускоренного хранения и, если применимо, хранения в промежуточных условиях..

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.

Таблица 6.1 – Условия исследований «Общие правила»

Исследование	Условия исследований (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации, месяцы
Долгосрочное ¹⁾	(25 ± 2) °C и (60 ± 5) % или (30 ± 2) °C и (65 ± 5) % ³⁾ или (30 ± 2) °C и (75 ± 5) % ³⁾	6 (вариант i) (см. 5.6) 12 (вариант ii) (см. 5.6)
Промежуточное ²⁾	(30 ± 2) °C и (65 ± 5) %	6
Ускоренное	(40 ± 2) °C и (75 ± 5) %	6

¹⁾ Условия, при которых будут проводиться долгосрочные исследования, определяются климатической зоной, для которой предназначен лекарственный препарат и выбираются заявителем. Исследования в неблагоприятных условиях могут быть альтернативными условиям исследований при температуре (25 ± 2) °C и относительной влажности (60 ± 5) % или температуре (30 ± 2) °C и относительной влажности (65 ± 5) %.

²⁾ Если долгосрочные исследования проводятся при температуре (30 ± 2) °C и относительной влажности (65 ± 5) % или при температуре (30 ± 2) °C и относительной влажности (75 ± 5) %, то промежуточные исследований в этом случае не проводятся.

³⁾ Выполняется при обращении лекарственных средств в странах климатической зоны III-IV.

6.11. Условия исследований «Общие правила», приведенные в таблице 6.1, применяются, если не применяются условия, описанные в таблицах 6.2 – 6.5. Могут применяться и другие условия хранения, если это обосновано.

6.12. Если долгосрочные исследования проводятся при 25 ± 2 °C/отн.влажн. 60 ± 5 % и в течение 6-месячного исследования в условиях ускоренного хранения обнаруживается «значимое изменение», необходимо провести дополнительное исследование 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.

6.13. Лекарственные препараты, упакованные в герметичные контейнеры.

Требования приведены в п. 3.22.

6.14. Лекарственные препараты, упакованные в полупроницаемые контейнеры.

Для лекарственных препаратов на водной основе, упакованных в полупроницаемые контейнеры, должна оцениваться возможность потери в массе 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.

В отношении безводных лекарственных препаратов, в которых используются растворители, допускается разработать и представить к рассмотрению иные сопоставимые подходы.

6.15. Лекарственные препараты, соответствующие спецификации после проведения долгосрочных и ускоренных исследований в

условиях, описанных в таблице 6.2, демонстрируют целостность полупроницаемой упаковки.

Таблица 6.2 – Условия исследований лекарственных препаратов, упакованных в полупроницаемые контейнеры

Исследование	Условия исследований (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации, месяцы
Долгосрочное ¹⁾	(25 ± 2) °C и (40 ± 5) % или (30 ± 2) °C и (35 ± 5) %	6 (вариант i) (см. п. 6.2)) 12 (вариант ii) (см. п. 6.2)
Промежуточное	(30 ± 2) °C, (35 ± 5) %	6
Ускоренное	(40 ± 2) °C, не боле 25 %	6

¹⁾ Условия, при которых будут проводиться долгосрочные исследования, определяются климатической зоной, для которой предназначен лекарственный препарат и выбираются заявителем. Исследования при температуре (30 ± 2) °C и относительной влажности (35 ± 5) % могут быть альтернативными исследованиям при температуре (25 ± 2) °C и (40 ± 5) %.

6.16. Если в условиях ускоренных исследований в течение шести месяцев хранения наблюдается «значительное изменение», не связанное с потерей воды, следует провести дополнительные промежуточные исследования (в условиях, описанных в п. 6.10) с целью оценки влияния температуры (30 ± 2) °C.

6.17. Если при ускоренных исследованиях в течение шести месяцев хранения наблюдается «значительное изменение» только по показателю «потеря воды» в лекарственном препарате, то нет необходимости проводить промежуточные исследования. В этом случае должны быть предоставлены данные, показывающие, что в данном лекарственном препарате нет «значительного изменения» по показателю «потеря воды» в течение предполагаемого срока годности (срока хранения) при температуре

(25 ± 2) °C и относительной влажности (40 ± 5) % или при температуре (30 ± 2) °C и относительной влажности (35 ± 5) %.

6.18. Если при ускоренных исследованиях наблюдается «значительное изменение» по показателю «потеря воды» и другого показателя, а долгосрочные исследования проводятся при температуре (25 ± 2) °C и относительной влажности (40 ± 5) %, то необходимо провести дополнительно промежуточные исследования, для оценки температурного эффекта при 30 °C и относительной влажности (65 ± 5).

6.19. Потеря в массе на 5 % от начального ее содержания считается «значительным изменением» для лекарственного препарата, упакованного в полупроницаемый контейнер и хранящегося три месяца при температуре 40 °C 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 в массе на 5 % или более при хранении в течение трех месяцев при температуре 40 °C и относительной влажности не более 25 %.

6.20. Альтернативным подходом изучения стабильности при низкой относительной влажности, как рекомендовано в таблице 6.2, является изучение стабильности при более высокой относительной влажности и определение путем расчетов потери в массе при низкой влажности. Этого можно достичь путем экспериментального определения коэффициента проницаемости системы упаковки (укупорки), или, как описано в примере ниже, используя расчетный коэффициент потери в массе при двух условиях влажности и одинаковой температуре.

6.21. Коэффициент проницаемости для системы упаковки (укупорки) может быть определен экспериментально с использованием сценария «худшего случая» для исследуемого лекарственного препарата (например, из лекарственных препаратов с разными дозировками для исследования выбирают лекарственный препарат с наименьшей концентрацией АФС).

Пример определения потери в массе

Для лекарственного препарата с заданной системой упаковки (укупорки), размером и наполнением контейнера подходит вычисление потери в массе при низкой относительной влажности путем умножения величины потери в массе, измеренной при альтернативной относительной влажности и такой же температуре, на коэффициент потери в массе, указанный в таблице 6.3. Должна быть продемонстрирована линейная зависимость скорости потери в массе в течение периода хранения при альтернативной относительной влажности.

Например, при заданной температуре 40 °С, рассчитанная величина потери в массе в условиях хранения при относительной влажности не более 25 % – это потеря воды, измеренная при 75 % относительной влажности, умноженная на три (соответствующий коэффициент потери в массе).

Таблица 6.3 – Определение коэффициента потери в массе

Альтернативная относительная влажность	Референтная низкая относительная влажность	Коэффициенты потери в массе при заданной температуре
60 %	25 %	1,9
60 %	40 %	1,5
65 %	35 %	1,9
75 %	25 %	3,0

Допускается использование коэффициентов потери в массе при условиях относительной влажности, не указанных в таблице 6.3. Методика расчета коэффициента потери в массе должна быть валидирована.

6.22. Лекарственные препараты, подлежащие хранению в холодильнике.

Для лекарственных препаратов, подлежащих хранению в холодильнике, выбирают условия проведения исследований в соответствии с таблицей 6.4.

Таблица 6.4 – Условия исследований лекарственных препаратов, подлежащих хранению в холодильнике

Исследование	Условия исследований (температура и влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации, месяцы
Долгосрочное	$(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$	6 (вариант i) (см. п. 6.2) 12 (вариант ii) (см. п. 6.2)
Ускоренное ¹⁾	$(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(60 \pm 5) \%$ или $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(65 \pm 5) \%$ ²⁾ или $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(75 \pm 5) \%$ ²⁾	6

¹⁾ Выбор условий для ускоренных исследований основан на оценке рисков. Исследования в неблагоприятных условиях могут быть альтернативой исследованию при температуре $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(60 \pm 5) \%$ или температуре $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(65 \pm 5) \%$.

²⁾ Выполняется при обращении лекарственных средств в странах климатической зоны III-IV.

Если лекарственный препарат упакован в полупроницаемый контейнер, то в целях оценки степени потери в массе необходимо представить соответствующие данные.

Данные, полученные при хранении лекарственного препарата в холодильнике, должны оцениваться в соответствии с пп. 3.34 – 3.40 и разделом 8, кроме случаев, описанных ниже.

6.23. Если при ускоренных исследованиях в период между третьим и шестым месяцами хранения происходит «значительное изменение», предполагаемый срок годности (срок хранения) должен основываться на данных, полученных при условиях долгосрочных исследований.

Если «значительное изменение» наблюдается в течение первых трех месяцев ускоренных исследований, то необходимо рассмотреть воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке, например, при транспортировке. Если необходимо, рассмотрение данного вопроса должно быть подтверждено дальнейшими исследованиями одной серии лекарственного препарата продолжительностью менее трех месяцев, но с проведением исследований чаще, чем обычно. Считается ненужным продолжать исследование стабильности лекарственного препарата в течение всех шести месяцев, если «значительное изменение» произошло в первые три месяца ускоренных исследований при условиях, выбранных в соответствии с анализом рисков.

6.24. Лекарственные препараты, подлежащие хранению в морозильной камере.

Для лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, условия проведения исследований приведены в таблице 6.5.

Таблица 6.5 – Условия исследований лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере

Исследование	Условия исследований (температура)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации, месяцы
Долгосрочное	$(-20 \pm 5) ^\circ\text{C}$	6 (вариант i) (см. 6.2) 12 (вариант ii) (см. 6.2)

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 отклонений за пределы предлагаемых условий хранения следует изучить одну серию при повышенной температуре (например, при $5 \pm 3 ^\circ\text{C}$ или $25 \pm 2 ^\circ\text{C}$) в течение необходимой продолжительности времени.

6.25. Лекарственные препараты, подлежащие хранению при температуре ниже минус $20 ^\circ\text{C}$.

Лекарственные препараты, подлежащие хранению при температуре ниже $-20 ^\circ\text{C}$, необходимо рассматривать в индивидуальном порядке.

Обязательство по стабильности

6.26. Требования приведены в пп. 3.32, 3.33.

Оценка данных

6.27. Требования приведены в пп. 3.34 – 3.40 и разделе 8.

Формулировки информации о лекарственном препарате

6.28. Указания по маркировке приведены в п. 3.42.

Стабильность лекарственных препаратов во время их применения

6.29. Требования приведены в пп. 3.43 – 3.48.

Продолжение исследований стабильности после регистрации

6.30. Требования приведены в пп. 3.51 – 3.56.

7. Математическое планирование исследований стабильности. Выбор крайних вариантов и матричный метод при исследовании стабильности новых АФС и лекарственных препаратов

Общие сведения

7.1. В настоящем разделе содержатся указания по проведению исследования крайних вариантов и применения матричного метода для 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 вариантов и матричный метод. В нем описаны 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.

Общие положения

7.2. План полных исследований предусматривает исследования образцов по каждому из предусмотренных факторов в каждой точке контроля. План сокращенных исследований предусматривает исследования образцов по каждому из предусмотренных факторов не в каждой точке контроля. План сокращенных исследований может быть подходящей альтернативой плану полных исследований, если используется многофакторное планирование. Любой план сокращенных исследований должен позволять адекватно прогнозировать период повторных исследований или срок годности (срок хранения). Перед обоснованием плана сокращенных исследований необходимо оценить и подтвердить определенные предположения. Необходимо учитывать потенциальный риск получения более короткого периода повторных исследований или срока годности вследствие недостаточности данных, чем по результатам полных исследований.

7.3. В ходе проведения сокращенных исследований при достаточном обосновании допускается переход на полные исследования или менее сокращенные исследования при условии соблюдения принципов проведения последних. При этом в целях учета увеличения размера выборки вследствие осуществленного перехода, при необходимости, в статистический анализ следует внести коррективы. Осуществив переход, полное или менее сокращенное исследования проводятся во всех оставшихся временных точках исследования стабильности.

Применимость планов сокращенных исследований

7.4. 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.

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.

7.5. 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.

Исследование крайних вариантов

7.6. Исследование крайних вариантов (согласно определению, приведенному в разделе 1), предусматривает 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 исследованных крайних вариантов.

Проведение исследования крайних вариантов не допускается, если невозможно подтвердить, что дозировки, вместимости контейнеров и (или) номинальные объемы, отобранные для исследования, представляют собой крайние варианты.

Исследуемые факторы

7.7. Исследуемые факторы — это переменные (например, дозировка, вместимость контейнера и (или) номинальный объем), подлежащие оценке в плане исследования в силу их влияния на стабильность препарата.

Дозировка

7.8. Исследование крайних вариантов допускается в отношении нескольких дозировок, идентичных или близких по составу.

Примерами могут служить:

- i) капсулы с разными дозировками, различающиеся по массе их содержимого, имеющего один и тот же состав;
- ii) таблетки с разными дозировками, различающиеся по массе исходного гранулята;
- iii) растворы для приема внутрь с разными дозировками, лишь незначительно различающиеся по составу (например, за счет красителей или ароматизаторов)

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.

Если в разных дозировках были использованы различные вспомогательные вещества, проведение исследования крайних вариантов, как правило, не допустимо.

Вместимость и (или) номинальные объемы системы контейнер-укупорка

7.9. Исследование крайних вариантов допустимо в случае одинаковой системы упаковка (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 подбирать крайние варианты, осуществляя сравнение различных параметров системы упаковка (укупорка), 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.

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 упаковка (укупорка), включенных в исследование крайних вариантов.

Вопросы составления плана и потенциальные риски

7.10. 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.

7.11. До начала исследования крайних вариантов необходимо оценить его влияние на период повторных исследований 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).

Пример плана

7.12. В таблице 7.1 приведен пример плана исследования крайних вариантов. 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. Серии каждой выбранной комбинации факторов необходимо испытать во всех временных точках, как и в случае полного плана.

Таблица 7.1 – Пример плана исследования крайних вариантов

Дозировка (содержание АФС), мг		50			75			100		
Серия		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Размер контейнера, мл	15	T	T	T				T	T	T
	100 мл									
	500 мл	T	T	T				T	T	T

T – испытываемая проба

Матричное планирование

7.13 Матричное планирование (согласно определению, приведенному в разделе 1) – это такой метод исследования стабильности, при котором в определенный момент времени исследованиям подвергается только подгруппа из общего числа проб всех комбинаций факторов. В очередной момент времени испытывается другая подгруппа проб всех комбинаций факторов. Метод предполагает, что стабильность каждой подгруппы испытываемых 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.

Если система вторичной упаковки вносит вклад в стабильность лекарственного препарата, то матричный метод может применяться в отношении таких систем.

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 показателей допускается использование альтернативных матричных методов.

Исследуемые факторы

7.14. Применение матричного метода допускается в отношении нескольких дозировок, идентичных или близких по составам.

Примерами могут служить:

- i) капсулы с разными дозировками, различающиеся по массе их содержимого, имеющего один и тот же состав;
- ii) таблетки с разными дозировками, различающиеся по массе исходного гранулята;
- iii) растворы для приема внутрь с разными дозировками, лишь незначительно различающиеся по составу (например, за счет красителей или ароматизаторов).

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 использование 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 упаковка (укупорка). Основанием, как правило, служат подтверждающие данные. Например, использование матричного метода в отношении разных укупорок или систем упаковка (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.

Вопросы составления плана

7.15. Матричный метод должен быть максимально сбалансирован таким образом, чтобы каждая комбинация факторов до подачи досье на протяжении необходимого срока исследования и в последней временной точке испытывалась в равной мере. Вместе с тем, учитывая рекомендации о проведении полных исследований в определенные временные точки (описаны ниже), достичь полного баланса в плане, в котором временные точки включены в матрицу, будет затруднительно.

В плане с включенными в матрицу временными точками все выбранные комбинации факторов необходимо испытать в первую и последнюю временные точки, тогда как в промежуточные — исследованию 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 плана.

Примеры планов

7.16. В таблицах 7.2 и 7.3 представлены примеры планов с применением матричного метода к временным точкам в отношении двух дозировок (S1 и S2). Понятиями «сокращение наполовину» и «сокращение на треть» обозначается степень сокращения по отношению к полному плану. Например, при «сокращении наполовину» из полного плана исключается каждая вторая временная точка, при «сокращении на одну треть» — каждая третья. Вследствие полного исследования 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 исследование 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.

Таблица 7.2 – Пример матричного планирования точек контроля для лекарственного препарата с двумя значениями дозировки «Сокращение наполовину»

Точки контроля (месяцы)		0	3	6	9	12	18	24	36	
Дозировка	S1	Серия 1	T	T		T	T		T	T
		Серия 2	T	T		T	T	T		T
		Серия 3	T		T		T	T		T
	S2	Серия 1	T		T		T		T	T
		Серия 2	T	T		T	T	T		T
		Серия 3	T		T		T		T	T

T – испытываемая проба.

Таблица 7.3 – Пример матричного планирования точек контроля для лекарственного препарата с двумя значениями дозировки «Сокращение на треть»

Точки контроля (месяцы)		0	3	6	9	12	18	24	36	
Дозировка	S1	Серия 1	T	T		T	T		T	T
		Серия 2	T	T	T		T	T		T
		Серия 3	T		T	T	T	T	T	T
	S2	Серия 1	T		T	T	T	T	T	T
		Серия 2	T	T		T	T		T	T
		Серия 3	T	T	T		T	T		T

T – испытываемая проба.

В таблицах 7.4 и 7.5 приведены дополнительные примеры планов с использованием матричного метода в отношении лекарственного препарата с тремя 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 исследованию подлежат все комбинации серии, дозировки и вместимости контейнера, тогда как в табл. 7.5 некоторые комбинации не испытываются.

Таблица 7.4 – Пример матричного планирования точек контроля для лекарственного препарата с тремя дозировками

Дозировка	S1			S2			S3		
Вместимость контейнера	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Серия 1	T1	T2	T3	T2	T3	T1	T3	T1	T2
Серия 2	T2	T3	T1	T3	T1	T2	T1	T2	T3
Серия 3	T3	T1	T2	T1	T2	T3	T2	T3	T1

S1, S2, S3 – разные дозировки;

A, B, C – разные вместимости контейнера;

T – испытываемая проба;

T1, T2, T3 – точки контроля, где:

Точка контроля (месяцы)	0	3	6	9	12	18	24	36
T1	T		T	T	T	T	T	T
T2	T	T		T	T		T	T
T3	T	T	T		T	T		T

Таблица 7.5 – Пример матричного планирования точек контроля для лекарственного препарата с тремя дозировками

Дозировка	S1			S2			S3		
Вместимость контейнера	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Серия 1	T1	T2		T2		T1		T1	T2
Серия 2		T3	T1	T3	T1		T1		T3
Серия 3	T3		T2		T2	T3	T2	T3	

S1, S2, S3 – разные дозировки;

A, B, C – разные вместимости контейнера;

T – испытываемая проба;

T1, T2, T3 – точки контроля, где:

Точка контроля (месяцы)	0	3	6	9	12	18	24	36
T1	T		T	T	T	T	T	T
T2	T	T		T	T		T	T
T3	T	T	T		T	T		T

Применимость матричного планирования и степень сокращения исследований

7.17. При использовании матричного метода необходимо учитывать следующее (который не является исчерпывающим):

- i) знание вариабельности данных;
- ii) ожидаемую стабильность лекарственного препарата;
- iii) наличие обосновывающих данных;

iv) различия в стабильности в пределах одного фактора или между факторами препарата;

v) число комбинаций факторов в исследовании.

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 может основываться на оценке способности предлагаемого матричного метода выявлять различия между факторами по степени деградации или оценке точности определения срока годности.

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.

Потенциальный риск

7.18. 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 испытываемых комбинаций факторов избыточно, а данные исследованных комбинаций факторов в целях определения срока годности не подлежат объединению, то оценить сроки годности неисследованных комбинаций факторов может оказаться невозможным.

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 исследования всех комбинаций факторов в первую и последнюю временных точках перед подачей досье.

Оценка данных

7.19. Данные о стабильности, полученные при исследованиях по сокращенному плану, следует обрабатывать таким же образом, как и

данные полных исследований, руководствуясь рекомендациями раздела 8.

8. Оценка данных о стабильности

Введение

8.1. В настоящем разделе даются указания по использованию данных о стабильности, полученных в соответствии с принципами, изложенными в разделах 2–7, для установления периода повторных исследований стабильной АФС или срока годности (срока хранения) малоустойчивой АФС или лекарственного препарата, представляемых в регистрационном досье.

В настоящем разделе описано, когда и как можно применять экстраполяцию, чтобы предложить такой период до проведения повторных исследований стабильной АФС или срок годности (срок хранения) малоустойчивой АФС или лекарственного препарата, который превышает период, охватывающий «имеющиеся данные, полученные в ходе исследования стабильности в условиях долгосрочного хранения» (далее – «данные долгосрочных исследований»).

Требования к 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 к анализу количественных данных о стабильности для установления периода повторных исследований 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, 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 о стабильности, которые должны быть представлены в регистрационном досье для новых АФС и соответствующих лекарственных препаратов. В нем содержатся рекомендации по установлению периодов повторных исследований 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.

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 документам государств-членов, а для получения рекомендаций по проведению исследований по полному или сокращенному плану – к разделу 7.

Общие принципы

8.2. Планирование и проведение исследований стабильности должны соответствовать принципам, изложенным в разделах 2, 3, 5, 6. Цель этих исследований состоит в том, чтобы на основании исследований, по меньшей мере, трех серий АФС или лекарственного препарата установить период повторных исследований или срок годности (срок хранения), применимый для всех серий, которые будут впоследствии произведены и упакованы при одинаковых условиях, а также сформулировать указания в информации о препарате инструкции по хранению всех будущих серий, произведенных и упакованных в тех же условиях. Степень вариабельности отдельных серий обеспечивает уверенность в том, что произведенные впоследствии промышленные серии будут соответствовать критериям приемлемости в течение заданного периода повторных исследований или срока годности (срока хранения).

8.3. 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, 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.

8.4. 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 исследований, включая относящиеся к определенным показателям качества лекарственной формы (например, скорость растворения твердых лекарственных форм для приема внутрь). Необходимо 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 вариабельность.

8.6. 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 исследований и срока годности провести обобщенную оценку результатов. Период повторных исследований и срок годности не должны превышать таковые отдельного показателя качества.

8.7. В схеме решений, приведенной в приложении 6, определен поэтапный подход к оценке данных о стабильности, а также указано, когда и в какой степени можно применять экстраполяцию для установления предлагаемого периода повторных исследований или срока годности (срока хранения).

В пп. 8.13 – 8.24 представлены:

i) сведения о способе анализа долгосрочных данных по соответствующим количественным испытуемым показателям, полученным по результатам многофакторного исследования по полному и сокращенному планам;

ii) информация о том, как следует использовать регрессионный анализ для оценки периода повторных исследований или срока годности (срока хранения);

iii) примеры статистических расчетов для определения возможности объединения данных, полученных для различных серий или других факторов. Дополнительные рекомендации можно найти в специальной литературе.

8.8. 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, рН,

растворение), как правило, не известна, допускается использовать те же статистические методы, если они применимы.

8.9. Наличие в настоящем подразделе рекомендаций относительно статистических подходов не означает, что 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 повторных исследований или сроков годности (сроков хранения), полученных с помощью экстраполяции. Он также может потребоваться для подтверждения предлагаемых периодов повторных исследований или сроков годности (сроков хранения) и в других случаях.

Представление данных

8.10. 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.

Экстраполяция

8.11. Экстраполяция — это способ получения информации о будущих данных на основании имеющихся. В целях увеличения периода повторных исследований 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 исследований или срок годности был действителен в отношении будущих серий, результаты исследования которых близки критериям приемлемости на выпуск.

8.12. 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 исследований 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 исследований или срока годности, полученного на основании экстраполяции.

Оценка данных при определении периода до проведения повторных исследований стабильных АФС или срока годности (срока хранения) лекарственных препаратов, подлежащих хранению при комнатной температуре

8.13. Систематизированную оценку данных, полученных в ходе официальных исследований стабильности, следует проводить в соответствии с указаниями, приведенными в этом подразделе. Необходимо последовательно оценить данные о стабильности каждого показателя качества. 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 исследований и срока годности сверх долгосрочных данных.

В приложении 6 приведена схема решений данного вопроса.

Оценка данных при отсутствии «значимого изменения» в условиях ускоренных исследований

8.14. Результаты долгосрочных и ускоренных исследований изменяются во времени незначимо или вовсе не изменяются с незначимой вариабельностью либо без нее.

8.15. 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 исследований 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 увеличения периода повторных исследований или срока годности сверх ускоренных данных допускается произвести экстраполяцию. Предлагаемый период повторных исследований 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.

8.16. Долгосрочные и ускоренные данные проявляют изменения во времени и (или) вариабельность.

Если долгосрочные или ускоренные данные свидетельствуют о значимых изменениях показателя качества во времени и (или) внутрифакторной либо межфакторной вариабельности, определить период повторных исследований 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 исследований 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 экстраполяции будет зависеть от того, подлежат ли долгосрочные данные о показателе качества статистическому анализу.

Статистический анализ данных невозможен.

Если долгосрочные данные не подлежат статистическому анализу, но представлены значимые дополнительные данные, то предлагаемый период повторных исследований 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:

- i) близки по составу,
- ii) произведены в меньшем масштабе или
- iii) упакованы с помощью системы упаковка (укупорка), подобной первичным сериям стабильности.

Статистический анализ данных возможен

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 исследований 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.

Оценка данных, если наблюдается «значимое изменение» в
условиях ускоренных исследований

8.17. Если в условиях ускоренных исследований наблюдается «значительное изменение», период до проведения повторных исследований или срок годности (срок хранения) будут зависеть от результатов промежуточных и долгосрочных исследований стабильности.

В отсутствие прочих значимых изменений следующие физические изменения в условиях ускоренного хранения не признаются значимыми и не требуют исследования в промежуточных условиях:

- размягчение суппозитория, плавление которого предусмотрено при температуре 37 °С, если точка плавления однозначно подтверждена,
- несоответствие критериям приемлемости по растворению 12 единиц желатиновых капсул или таблеток, покрытых желатиновой оболочкой, если невозможность растворения однозначно обусловлена склеиванием.

Вместе с тем, если при ускоренном хранении 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.

8.18. Значимые изменения в промежуточных условиях отсутствуют.

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.

Статистический анализ данных невозможен

Если долгосрочные данные показателя качества не подлежат статистическому анализу, то предлагаемый период повторных исследований или срок годности допускается увеличить не более чем на 3 месяца по сравнению с периодом, охваченным долгосрочными данными, если он подкреплён значимыми дополнительными 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 исследований 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.

8.19. Выявлены значимые изменения в промежуточных условиях хранения.

Если по результатам хранения в промежуточных условиях обнаружены значимые изменения, то предлагаемый период повторных исследований или срок годности не должен превышать долгосрочные данные. Кроме того, необходимо рассмотреть возможность сокращения периода повторных исследований или срока годности по сравнению периодом, охваченным долгосрочными данными.

Оценка данных о периоде повторных исследований или срока годности (срок хранения) для АФС или лекарственных препаратов, подлежащих хранению при температуре ниже комнатной

8.20. АФС или лекарственные препараты, подлежащие хранению в холодильнике.

Данные о АФС или лекарственных препаратах, подлежащих хранению в холодильнике, следует оценивать в соответствии с 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.

8.21. Значимые изменения при ускоренном хранении отсутствуют.

Если по результатам ускоренного хранения значимые изменения во времени не обнаруживаются, то экстраполяция периода повторных исследований или срока годности сверх периода, охваченного долгосрочными данными, осуществляется в соответствии с

принципами, изложенными 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 исследований или срок годности допускается, как правило, увеличить до полутора раз, но не более 6 месяцев сверх периода, охваченного долгосрочными данными.

Если долгосрочные и ускоренные данные свидетельствуют о значимом изменении во времени и (или) вариабельности, то предлагаемый период повторных исследований или срок годности допускается увеличить не более чем на 3 месяца, если:

- i) долгосрочные данные подлежат статистическому анализу, но таковой не проводился или;
- ii) долгосрочные данные не подлежат статистическому анализу, но представлены значимые дополнительные данные.

Если долгосрочные или ускоренные данные свидетельствуют о значимом изменении во времени и (или) вариабельности, то предлагаемый период повторных исследований или срок годности допускается увеличить до полутора раз, но не более чем на 6 месяцев, сверх периода, охваченного долгосрочными данными, если:

- i) долгосрочные данные подлежат статистическому анализу и таковой проводился и;
- ii) экстраполяция обоснована результатами анализа и значимыми дополнительными данными.

8.22. Выявлены значимые изменения при ускоренном хранении.

Если значимые изменения выявляются в промежутке между 3 и 6 месяцами при ускоренном хранении, то предлагаемый период повторных исследований или срок годности определяется долгосрочными данными. Экстраполяция недопустима. Кроме того, может потребоваться сокращение периода повторных исследований или срока годности по сравнению с периодом, охваченным долгосрочными данными. Если долгосрочные данные варьируют, то допускается верифицировать предлагаемый период повторных исследований или срока годности с помощью статистического анализа.

Если значимое изменение выявляется в первые 3 месяца при ускоренном хранении, то предлагаемый период повторных исследований или срок годности определяется долгосрочными данными. Экстраполяция недопустима. Может потребоваться сокращение периода повторных исследований или срока годности по сравнению с периодом, охваченным долгосрочными данными. Если долгосрочные данные варьируют, то допускается верифицировать предлагаемый период повторных исследований или срок годности с помощью статистического анализа. Кроме того, необходимо представить анализ влияния кратковременных отклонений за пределы заявленных условий хранения (например, при транспортировке или разгрузке). Указанный анализ, если применимо, можно усилить данными последующего исследования одной серии фармацевтической субстанции или лекарственного препарата при ускоренном хранении в течение менее 3 месяцев.

8.23. АФС или лекарственные препараты, подлежащие хранению в морозильной камере.

Период повторных исследований 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 отклонений 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.

8.24. АФС или лекарственные препараты, подлежащие хранению при температуре ниже минус 20 °C

Период повторных исследований фармацевтических субстанций или срок годности лекарственных препаратов, подлежащих хранению при температуре ниже -20 °C, должен определяться долгосрочными данными и рассматриваться в индивидуальном порядке.

Общие подходы к статистической обработке данных

8.25. При первоначальной подаче досье для анализа долгосрочных данных о стабильности первичных серий необходимо, по возможности, использовать статистические методы. Целью такого анализа является определение с высокой степенью надежности периода повторных исследований или срока годности, в течение которого количественные показатели качества будут соответствовать критериям приемлемости для всех будущих серий, произведенных, упакованных и хранящихся в схожих условиях.

8.26. 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 исследований или срока годности необходимо использовать тот же метод анализа.

8.27. Для оценки данных о стабильности количественного показателя качества и определения периода повторных исследований 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.

8.28. Приемлемым подходом определения периода повторных исследований или срока годности является анализ количественного показателя качества (например, количественное определение, продукты деградации) путем выяснения наиболее ранней временной точки, в которой 95 %-ный доверительный предел среднего пересекает предложенный критерий приемлемости.

8.29. 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.

8.30. При использовании статистического метода для анализа данных в целях получения надежного статистического заключения о предлагаемом периоде повторных исследований или сроке годности необходимо учитывать план исследования стабильности. Описанный выше подход позволяет определить период повторных исследований или срок годности на серию или несколько серий, если после проведения необходимых статистических тестов данные были объединены. 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».

Примеры статистических подходов к анализу данных о стабильности

8.31. 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.

Анализ данных одной серии

8.32. 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, изложенных в пп.8.13 – 8.30.

8.33. 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 рекомендаций, изложенных в пп. 8.13 – 8.30.

8.34. При применении вышеописанного подхода ожидается, что среднее значение количественного показателя качества (например, количественное определение, продукты деградации) будет соответствовать критериям приемлемости до конца периода повторных исследований или срока годности при 95 %-ном доверительном уровне.

Подход, описанный выше, допускается использовать для определения периода повторных исследований или срока годности одной серии, отдельных серий или нескольких серий, после объединения данных с использованием надлежащих статистических тестов, описанных ниже.



Рисунок 1 – Определение срока годности (срока хранения) на основании данных количественного определения с использованием верхнего и нижнего пределов критерия приемлемости (долгосрочные исследования стабильности при температуре 25 °С и относительной влажности 60 %).

**Определение срока годности по верхнему критерию приемлемости на основании пс
"Продукт деградации" при 25°C/отн.влажн. 60 %**

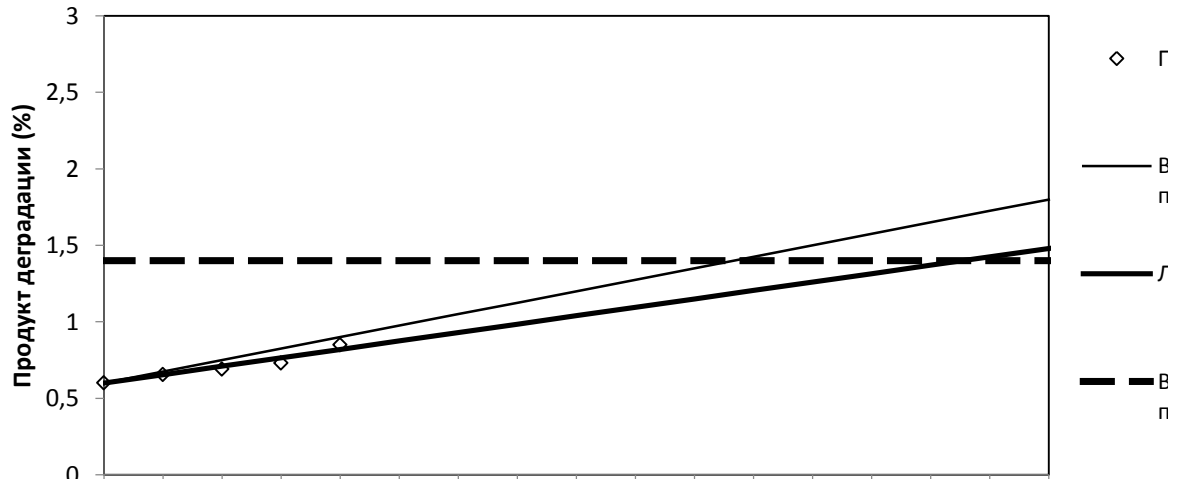


Рисунок 2 – Определение срока годности (срока хранения) на основании данных о содержании продукта деградации с использованием верхнего предела критерия приемлемости (долгосрочные исследования стабильности при температуре 25 °С и относительной влажности 60 %)

Анализ данных исследований одного фактора по полному плану

8.35. Период повторных исследований 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.

Первый направлен на установление того, подтверждают ли данные всех серий предлагаемый период повторных исследований или срок годности.

Цель второго, теста на объединяемость, — определить, допустимо ли объединение данных различных серий в целях получения единой величины периода повторных исследований или срока годности.

8.36. Оценка того, все ли серии подтверждают предлагаемый период повторных исследований или срок годности.

Целью подхода является определение, насколько полученный по результатам исследований период повторных исследований или срок годности всех серий длиннее предлагаемого. Сначала, используя процедуру, описанную в пп. 8.32 – 8.43, на основании отдельных точек пересечения, отдельных наклонов и объединенной среднеквадратической ошибки, рассчитанной для всех серий, необходимо оценить период повторных исследований или срок годности каждой серии. Если расчетный период повторных исследований или срок годности каждой серии длиннее предлагаемого, то предлагаемый период повторных исследований или срок годности считается приемлемым при условии соблюдения рекомендаций по экстраполяции, изложенных 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 исследований или сроков годности короче предлагаемого, в целях определения, допускается ли объединение серий для обоснования более длительного периода повторных исследований или срока годности, проводят тест на объединяемость.

Описанный выше подход также допустим в рамках процесса объединения, описанного в пп. 8.37 – 8.47. Если линии регрессии отдельных серий имеют общий наклон и расчетные периоды повторных исследований или сроки годности, основанные на общем наклоне и отдельных точках пересечения, находятся дальше предлагаемого

периода повторных исследований или срока годности, то продолжать тест на объединяемость точек пересечения, как правило, не требуется.

8.37. Оценка объединяемости данных разных серий.

Ковариационный анализ

Перед объединением данных нескольких серий в целях определения периода повторных исследований 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 типичного формализованного исследования стабильности.

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 исследований или срок годности отдельных серий по результатам исследования стабильности можно определить, придерживаясь 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 исследований или сроком годности всех серий принимается значение серии с наименьшей оценкой.

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 исследований или срок годности отдельных серий по результатам исследования стабильности необходимо определить, придерживаясь подхода, описанного в пп. 8.32 – 8.34, с использованием общего наклона и отдельных точек пересечения. Периодом повторных исследований или сроком годности всех серий принимается значение серии с наименьшей оценкой.

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 исследований или срок годности определяется на основании объединенных данных с помощью подхода, описанного в пп. 8.32 – 8.34, в отношении всех серий. Расчетный период повторных исследований 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..

При правильном порядке проведения теста на объединяемость сначала тестируется объединяемость наклонов, затем — точек пересечения. Для определения периода повторных исследований или срока годности допускается использовать наиболее упрощенную модель

(т.е. отдельные наклоны, общий наклон с отдельными точками пересечения или общий наклон и общую точку пересечения).

8.38. *Другие методы*

Помимо описанной выше для определения периода повторных исследований или срока годности допускается использовать другие статистические процедуры. Например, если заранее можно определить приемлемые различия между наклонами или средний период повторных исследований либо срок годности серий, то для оценки эквивалентности наклонов и среднего периода повторных исследований 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).

Анализ данных многофакторных исследований по полному плану

8.39. 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.

Первый направлен на установление того, подтверждают ли данные всех комбинаций факторов предлагаемый период повторных исследований или срок годности.

Цель второго, теста на объединяемость, — определить, допустимо ли объединение данных различных комбинаций факторов в целях

получения единой величины периода повторных исследований или срока годности.

8.40. Оценка того, все ли комбинации факторов подтверждают предлагаемый срок годности

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 п. 8.37 (ковариационный анализ), и для каждого варианта каждого фактора и каждой комбинации факторов необходимо определить сроки годности.

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 пп. 8.13 – 8.30. Если один или более расчетных сроков годности короче предлагаемого, строят модель, описанную в п. 8.44 (ковариационный анализ). 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.

По сравнению с подходом, описанным в п. 8.44 (ковариационный анализ), такой подход позволяет упростить анализ результатов сложного многофакторного исследования стабильности.

8.41. Проверка объединяемости данных разных серий.

Объединение данных различных комбинаций факторов до статистического подтверждения возможности такого объединения не допускается.

8.42. Проверка объединяемости данных только по фактору «серия»

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 пп. 8.35 – 8.38. 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 ниже.

8.43. Проверка объединяемости данных по всем факторам и их комбинациям

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.

8.44. Ковариационный анализ

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.

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.

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.

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 пп. 8.32 – 8.34, для 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
- ii) в качестве единого срока годности выбирается наиболее короткий из всех вариантов факторов и комбинаций факторов.

8.45. *Другие методы*

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).

Анализ данных при исследованиях крайних вариантов

8.46. Описанные в разделе В.3 статистические процедуры допускается использовать при анализе данных о 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 п. 8.42, или перед определением срока годности провести тест на объединяемость в соответствии с 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 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.

Анализ данных исследований по плану, предусматривающему матричное планирование

8.47. 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 годности, исследованы надлежащим образом. Для полноценной интерпретации результатов исследования и определения срока годности, необходимо руководствоваться определенными обоснованными предположениями. Например, предположение о том, что стабильность исследованных 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.

Для анализа данных о стабильности, полученных по результатам исследования с применением матричного метода, допускается

использовать статистическую процедуру, описанную 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.

Если один план исследований предусматривает выбор крайних значений и матричное планирование, допускается применить статистическую процедуру, описанную в пп. 8.39 – 8.45.

9. Пострегистрационные исследования стабильности

Общие положения

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. 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»).

9.2. Положения настоящего раздела применимы к АФС и соответствующим лекарственным препаратам, полученным путем химического синтеза. Радиофармацевтические препараты, биологические (иммунологические) препараты и препараты, полученные биотехнологическим путем, не входят в сферу применения настоящего руководства.

9.3. 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 исследований; если при хранении обнаруживаются какие-либо проблемы со стабильностью, например, несоответствие (в том числе потенциальное) спецификации, необходимо немедленно оповестить об этом уполномоченные органы.

9.4. 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:

i) В случае фармацевтических субстанций: профиль стабильности, включая результаты стресс-исследований, если применимо (за исключением растительных препаратов); дополнительные данные; основные данные по результатам исследований в условиях долгосрочных и ускоренных исследований.

ii) В случае готовых препаратов: дополнительные данные; основные данные по результатам исследований в условиях долгосрочных и ускоренных исследований.

9.5. 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.

9.6. Если требуются данные о стабильности, выбор условий исследований осуществляется в соответствии с разделами 2–6. Если применимо, то для изучения стабильности могут применяться выбор крайних значений и матричное планирование (см. раздел 7).

9.7. Результаты исследований стабильности измененной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, включая запрошенный промежуток времени, описанный ниже, с использованием долгосрочных и ускоренных условий исследований, 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 исследований или срока годности. Сравнительные данные неизменного препарата, подаваемые с изменением, могут проистекать из прошлых исследований.

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, утверждаемые Комиссией. При наличии обоснования заявителя и при четком указании в информации о препарате о том, что условия хранения ниже 25 °С, исследование растительного сырья и растительных препаратов в условиях ускоренного хранения или в промежуточных условиях хранения допускается не проводить.

Если допустима экстраполяция следует обратиться к подразделу «Анализ данных».

9.8. Изменения I типа:

i) 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;

ii) 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, 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.

9.9. 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.

Следующие изменения II типа касаются отдельных изменений II типа, приведенных в Дополнении V к Приложению № 19.

Данные о стабильности, указанные ниже, должны быть частью документации, подаваемой в связи с изменением.

9.10. (Б.1.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, сертификат соответствия Фармакопее ЕАЭС или фармакопеям государств-членов: внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, обоснованной МФАФС.

При введении производителя фармацевтической субстанции, обоснованного МФАФС, данные о стабильности необходимо включить в часть МФАФС производителя.

В отношении данных о стабильности фармацевтической субстанции необходимо следовать рекомендациям, содержащимся в разделе 5.

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.

9.11. (Б.1.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, сертификат соответствия Фармакопее ЕАЭС или фармакопеям государств-членов: 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.

В отношении данных о стабильности фармацевтической субстанции необходимо следовать рекомендациям, содержащимся в разделе 5.

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.

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 соответствия Европейской Фармакопее, сертификат соответствия Фармакопее ЕАЭС или фармакопеям государств-членов: внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, не имеющей МФАФС и требующей существенного обновления соответствующего раздела досье по активной фармацевтической субстанции.

В отношении данных о стабильности фармацевтической субстанции необходимо следовать рекомендациям, содержащимся в разделе 5.

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.

9.13. (Б.І.а.2.б) Изменения процесса производства фармацевтической субстанции: значимое изменение процесса производства фармацевтической субстанции, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или 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.

9.14. (Б.І.а.2.г) Изменения процесса производства фармацевтической субстанции: изменение затрагивает растительный лекарственный препарат, а именно: географический источник, способ производства или приготовления.

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.

9.15. (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.

Примечание: настоящий раздел не распространяется на биологические и иммунологические фармацевтические субстанции.

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.

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.

При изменении состава готового препарата допускаются описанные ниже подходы:

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.

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 первичных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.

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

продолжительным высвобождением, в которых оболочка является критическим фактором высвобождения.

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 первичных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.

9.16. (Б.П.а.5) Изменение концентрации однодозного, полностью вводимого парентерального препарата при неизменности содержания активной фармацевтической субстанции на единицу дозы (т.е. дозировки).

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 первичных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.

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.

Примечание: настоящий раздел не распространяется на биологические и иммунологические фармацевтические субстанции и соответствующих им готовые препараты.

При изменении (замене или добавлении) производственной площадки части или всего процесса производства готового препарата допускаются описанные ниже подходы:

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:

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 первичных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.

9.17. (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.

При изменении процесса производства готового препарата допускаются описанные ниже подходы:

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:

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 первичных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.

9.18. (Б.П.б.3.г) Изменение процесса производства готового препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве готового препарата: введение нестандартного метода терминальной стерилизации.

При изменении процесса производства готового препарата допускаются описанные ниже подходы:

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:

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 первичных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.

9.19. (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.

При изменении процесса производства готового препарата допускаются описанные ниже подходы:

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:

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 первичных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.

9.20. (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.

При изменении размера серии готового препарата допускаются описанные ниже подходы:

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:

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 первичных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.

9.21. (Б.П.д.1.а.3) Изменение первичной упаковки лекарственного препарата: качественный и количественный состав: стерильные лекарственные препараты и биологические (иммунологические) лекарственные препараты. (Настоящий раздел не распространяется на биологические и иммунологические фармацевтические субстанции и соответствующих им готовые препараты.)

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 первичных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.

9.22. (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.

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 первичных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.

9.23. (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.

Примечание: настоящий раздел не распространяется на биологические и иммунологические фармацевтические субстанции и соответствующих им готовые препараты.

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 первичных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.

9.24. (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.

При изменении первичной упаковки готового препарата, которое может оказать значимое влияние на его стабильность, допускается описанный ниже подход:

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:

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 первичных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.

9.25. (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.

Примечание: настоящий раздел не распространяется на биологические/иммунологические фармацевтические субстанции и соответствующих им готовые препараты.

При изменении вместимости упаковки готового препарата допускается описанный ниже подход:

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:

Рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочного и ускоренного хранения, по меньшей мере, трех первичных серий. Две из трех серий, должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья может быть меньшей.

Серии, по которым взяты обязательства

9.26. 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.

9.27. 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 исследования стабильности должен соответствовать первоначальному досье, если только ранее он не был изменен. Исследования 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.

Анализ данных

9.28. 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 исследованию стабильности фармацевтических субстанций и соответствующих им лекарственных препаратов, 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 исследований 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 экстраполяции решается в индивидуальном порядке.

9.29. Если данные в реальном времени усилены результатами проведенных исследований в ускоренных или промежуточных условиях, допускается увеличить период повторных исследований или срок годности сверх срока, охваченного данными исследований в реальном времени. Если долгосрочные и ускоренные данные свидетельствуют о незначительном изменении или их отсутствии и небольшой вариабельности либо ее отсутствии, как правило, возможна экстраполяция предлагаемого периода повторных исследований до двух раз превышающая срок, охваченный долгосрочными данными, но не более чем на 12 месяцев. Степень, на которую допускается экстраполяция после изменения фармацевтической субстанции или готового препарата, которая не оказывает негативного влияния на стабильность, будет сильно зависеть от изменения во времени, вариабельности полученных данных, предлагаемых условий хранения и объема проведенного статистического анализа. Она всегда определяется в индивидуальном порядке. Для получения более подробных сведений по статистическому анализу данных следует обратиться к разделу 8.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к Требованиям к исследованию
стабильности фармацевтических
субстанций и лекарственных препаратов
Евразийского экономического союза

УСЛОВИЯ
проведения долгосрочных исследований стабильности
в зависимости от климатических зон

Таблица 1.1 – Рекомендуемые условия проведения долгосрочных исследований стабильности в зависимости от климатических зон

Климатическая зона	Описание	Критерии (средняя годовая температура, измеренная на открытом воздухе/среднее парциальное давление водяного пара)	Условия проведения долгосрочных исследований (температура/относительная влажность)
I	Умеренный климат	Менее или равно 15 °С / менее или равно 11 гПа	21 °С / 45 %
II	Субтропический или средиземноморский климат	От более 15 °С до 22 °С / от более 11 гПа до 18 гПа	25 °С / 60 %
III	Жаркий и сухой климат	Более 22 °С / менее или равно 15 Па	30 °С / 35 %
IV А	Жаркий и влажный климат	Более 22 °С / более 15 гПа до 27 гПа	30 °С / 65 %
IV В	Жаркий и очень влажный климат	Более 22 °С / более 27 гПа	30 °С / 75 %

Таблица 1.2 – Рекомендуемые условия проведения долгосрочных исследований стабильности для стран ВОЗ по регионам

Название страны	Условия проведения долгосрочных исследований (температура/относительная влажность)
Африканский регион	
Алжир	25 °С / 60 %
Ангола	30 °С / 65 %
Бенин	30 °С / 65 %
Ботсвана	25 °С / 60 %
Буркина-Фасо	30 °С / 65 %

Название страны	Условия проведения долгосрочных исследований (температура/относительная влажность)
Бурунди	30 °C / 65 %
Габон	30 °C / 65 %
Гамбия	30 °C / 65 %
Гана	30 °C / 75 %
Гвинея	30 °C / 65 %
Гвинея-Бисау	30 °C / 65 %
Демократическая Республика Конго	30 °C / 65 %
Замбия	30 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Зимбабве	30 °C / 75 %
Кабо-Верде	30 °C / 65 %
Камерун	30 °C / 75 %
Кения	30 °C / 65 %
Коморские острова	30 °C / 65 %
Конго	30 °C / 65 %
Кот-д'Ивуар	30 °C / 65 %
Лесото	30 °C / 75 %
Либерия	30 °C / 65 %
Мадагаскар	30 °C / 65 %
Маврикий	30 °C / 65 %
Мавритания	30 °C / 65 %
Малави	30 °C / 60 %
Мали	30 °C / 65 %
Мозамбик	30 °C / 75 %
Намибия	30 °C / 65 %
Нигер	30 °C / 65 %
Нигерия	30 °C / 75 %
Руанда	30 °C / 65 %
Свазиленд	30 °C / 60 %
Сейшельские острова	30 °C / 65 %
Сан-Томе и Принсипи	30 °C / 75 %
Сенегал	30 °C / 65 %
Сьерра-Лионе	30 °C / 75 %
Танзания	30 °C / 75 %
Того	30 °C / 75 %
Уганда	30 °C / 65 %
Центральноафриканская Республика	30 °C / 75 %
Чад	30 °C / 65 %
Экваториальная Гвинея	30 °C / 65 %
Эритрея	30 °C / 65 %
Эфиопия	30 °C / 65 %
Южно-Африканская Республика	30 °C / 65 %
Американский регион	
Антигуа и Барбуда	30 °C / 75 %
Аргентина	25 °C / 60 %
Багамские острова	30 °C / 65 %
Барбадос	30 °C / 75 %
Белиз	30 °C / 65 %
Боливия	30 °C / 70 % или 30 °C / 75 %

Название страны	Условия проведения долгосрочных исследований (температура/относительная влажность)
Бразилия	30 °С / 75 %
Боливарианская Республика Венесуэла	30 °С / 70 % или 30 °С / 75 %
Гаити	30 °С / 65 %
Гайана	30 °С / 70 % или 30 °С / 75 %
Гватемала	30 °С / 65 %
Гондурас	30 °С / 65 %
Гренада	30 °С / 65 %
Доминиканская Республика	30 °С / 65 %
Канада	30 °С / 65 %
Колумбия	30 °С / 75 %
Коста-Рика	30 °С / 65 %
Куба	30 °С / 75 %
Мексика	25 °С / 60 %
Никарагуа	30 °С / 65 %
Панама	30 °С / 75 %
Парагвай	30 °С / 65 %
Перу	30 °С / 75 %
Сент-Винсент и Гренадины	30 °С / 75 %
Сент-Люсия	30 °С / 75 %
Сент-Китс и Невис	30 °С / 65 %
Соединенные Штаты Америки	30 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Содружество Доминики	30 °С / 65 %
Суринам	30 °С / 70 % или 30 °С / 75 %
Тринидат и Тобаго	30 °С / 65 %
Чили	30 °С / 65 %
Зль-Сальвадор	30 °С / 65 %
Эквадор	30 °С / 65 %
Уругвай	30 °С / 60 %
Ямайка	30 °С / 65 %
Регион восточного средиземноморья	
Афганистан	30 °С / 65 %
Бахрейн	30 °С / 65 %
Джибути	30 °С / 65 %
Египет	30 °С / 65 %
Йемен	30 °С / 65 %
Иордания	30 °С / 65 %
Ирак	30 °С / 65 %
Иран (Исламская Республика)	30 °С / 65 %
Катар	30 °С / 65 %
Кувейт	30 °С / 65 %
Ливан	25 °С / 60 %
Ливийская Арабская Джамахирия	25 °С / 60 %
Марокко	25 °С / 60 %
Объединенные Арабские Эмираты	30 °С / 65 %
Оман	30 °С / 65 %
Пакистан	30 °С / 65 %
Саудовская Аравия	30 °С / 65 %
Сирийская Арабская Республика	25 °С / 60 %

Название страны	Условия проведения долгосрочных исследований (температура/относительная влажность)
Сомали	30 °С / 65 %
Судан	30 °С / 65 %
Тунис	25 °С / 60 %
Европейский регион	
Австрия	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Азербайджан	30 °С / 65 %
Албания	25 °С / 60 %
Андорра	25 °С / 60 %
Армения	25 °С / 60 %
Беларусь	25 °С / 60 %
Бельгия	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Болгария	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Босния и Герцеговина	25 °С / 60 %
Бывшая югославская Республика	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Македония	
Венгрия	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Германия	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Греция	25 °С / 60 % ОВ или 30 °С / 65 % ОВ
Грузия	25 °С / 60 %
Дания	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Израиль	30 °С / 70 % или 30 °С / 75 %
Ирландия	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Исландия	25 °С / 60 %
Испания	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Италия	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Иран (Исламская Республика)	30 °С / 65 %
Катар	30 °С / 65 %
Кувейт	30 °С / 65 %
Ливан	25 °С / 60 %
Ливийская Арабская Джамахирия	25 °С / 60 %
Марокко	25 °С / 60 %
Объединенные Арабские Эмираты	30 °С / 65 %
Оман	30 °С / 65 %
Пакистан	30 °С / 65 %
Саудовская Аравия	30 °С / 65 %
Сирийская Арабская Республика	25 °С / 60 %
Сомали	30 °С / 65 %
Судан	30 °С / 65 %
Тунис	25 °С / 60 %
Австрия	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Азербайджан	30 °С / 65 %
Албания	25 °С / 60 %
Андорра	25 °С / 60 %
Армения	25 °С / 60 %
Беларусь	25 °С / 60 %
Бельгия	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Болгария	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Босния и Герцеговина	25 °С / 60 %

Название страны	Условия проведения долгосрочных исследований (температура/относительная влажность)
Бывшая югославская Республика	25 °С / 60 % ОВ или 30 °С / 65 %
Македония	
Венгрия	25 °С / 60 % ОВ или 30 °С / 65 %
Германия	25 °С / 60 % ОВ или 30 °С / 65 %
Греция	25 °С / 60 % ОВ или 30 °С / 65 %
Грузия	25 °С / 60 %
Дания	25 °С / 60 % ОВ или 30 °С / 65 % ОВ
Израиль	30 °С / 70 % ОВ или 30 °С / 75 % ОВ
Ирландия	25 °С / 60 % ОВ или 30 °С / 65 % ОВ
Исландия	25 °С / 60 %
Испания	25 °С / 60 % ОВ или 30 °С / 65 %
Италия	25 °С / 60 % ОВ или 30 °С / 65 %
Казахстан	25 °С / 60 %
Кипр	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Кыргызстан	25 °С / 60 %
Латвия	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Литва	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Люксембург	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Мальта	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Монако	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Нидерланды	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Норвегия	25 °С / 60 %
Польша	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Португалия	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Республика Молдова	25 °С / 60 %
Российская Федерация	25 °С / 60 %
Румыния	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Сан-Марино	25 °С / 60 %
Сербия	25 °С / 60 %
Словакия	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Словения	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Соединенное Королевство	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Великобритании	
Таджикистан	25 °С / 60 %
Туркменистан	25 °С / 60 %
Турция	25 °С / 60 %
Узбекистан	25 °С / 60 %
Украина	25 °С / 60 %
Финляндия	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Франция	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Хорватия	25 °С / 60 %
Черногория	25 °С / 60 %
Чешская Республика	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Швейцария	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Швеция	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Эстония	25 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
	Юго-восточный азиатский регион
Бангладеш	30 °С / 65 %

Название страны	Условия проведения долгосрочных исследований (температура/относительная влажность)
Бутан	30 °C / 65 %
Индия	30 °C / 70 %
Индонезия	30 °C / 75 %
Корейская Народно-Демократическая Республика	25 °C / 60 %
Мальдивские острова	30 °C / 65 %
Мьянма	30 °C / 75 %
Непал	30 °C / 75 %
Таиланд	30 °C / 75 %
Тимор-Лешти	30 °C / 65 %
Шри-Ланка	30 °C / 65 %
Регион западной части Тихого Океана	
Австралия	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Бруней-Даруссалам	30 °C / 75 %
Вануату	30 °C / 65 %
Вьетнам	30 °C / 75 %
Камбоджа	30 °C / 75 %
Кирибати	30 °C / 65 %
Китай	30 °C / 65 %
Лаосская Народно-Демократическая Республика	30 °C / 75 %
Малайзия	30 °C / 75 %
Маршалловы Острова	30 °C / 65 %
Микронезия	30 °C / 65 %
Монголия	25 °C / 60 %
Науру	30 °C / 65 %
Ниуе	25 °C / 65 %
Новая Зеландия	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Острова Кука	30 °C / 65 %
Палау	30 °C / 65 %
Папуа-Новая Гвинея	30 °C / 65 %
Республика Корея	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Самоа	30 °C / 65 %
Сингапур	30 °C / 75 %
Соломоновы Острова	30 °C / 65 %
Тонга	30 °C / 65 %
Тувалу	30 °C / 65 %
Фиджи	30 °C / 65 %
Филиппины	30 °C / 75 %

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2
к Требованиям к исследованию
стабильности фармацевтических
субстанций и лекарственных препаратов
Евразийского экономического союза

УКАЗАНИЯ
по декларированию условий хранения

Декларирование условий хранения лекарственных препаратов

1. Соответствующие условия хранения, согласующиеся с приведенными в общей характеристике лекарственного препарата, следует включать в инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш) и, при необходимости, указывать в маркировке лекарственного препарата 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.

2. Условия хранения лекарственного препарата должны основываться на оценке результатов исследований стабильности лекарственного препарата.

3. В разделе 3 Требований (пп. 3.13 – 3.31) рекомендованы условия долгосрочных исследований стабильности (температура 25 °С и относительная влажность 60 %). Данные таких исследований должны быть подтверждены результатами ускоренных исследований или, если применимо, результатами промежуточных исследований.

Основные указания условий хранения

4. Условия хранения должны быть такими, чтобы пользователь мог их соблюдать. Следовательно, необходимо ограничить указания условий хранения такими, которые достижимы на практике. Должна существовать прямая связь между указанием условий хранения в информации о лекарственном препарате и представленными результатами исследований стабильности лекарственного препарата. Неприемлемо использование таких терминов, как «комнатная температура» и «условия окружающей среды».

5. Формулировка указаний по хранению лекарственного препарата приведена в таблице 2.1. Другие указания в маркировке допускаются только в тех случаях, если этого нельзя избежать, а также документально подтверждено, что приведенные в таблице 2.1 условия хранения являются неподходящими. Предложенные условия хранения должны быть реалистично достижимы на практике и подтверждены соответствующими данными.

Таблица 2.1 – Указания по информации о лекарственном препарате в зависимости от условий проведения исследований стабильности

Условия проведения исследований, при которых подтверждена стабильность (температура/относительная влажность)	Указание в информации о лекарственном препарате	Дополнительное указание в информации о лекарственном препарате ¹⁾ (если необходимо)
Долгосрочные исследования при $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(60 \pm 5)\%$ и ускоренные при $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(75 \pm 5)\%$	Отсутствует ³⁾	«Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать»
Долгосрочные исследования при $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(65 \pm 5)\%$ и ускоренные при $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(75 \pm 5)\%$	Нет ³⁾	«Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать»
Долгосрочные исследования при $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(60 \pm 5)\%$ и промежуточные при $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ $(60 \pm 5)\%$ или $(65 \pm 5)\%$	«Хранить при температуре не выше 30°C »	«Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать»
Долгосрочные исследования при $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(65 \pm 5)\%$	«Хранить при температуре не	«Не хранить в холодильнике» или

Долгосрочные исследования при (25 ± 2) °С и (60 ± 5) %	выше 30 °С» «Хранить при температуре не выше 25 °С»	«Не замораживать» «Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать»
Долгосрочные исследования при (5 ± 3) °С	«Хранить в холодильнике» или «Хранить и транспортировать в холодильнике» ^{2) 4)}	«Не замораживать»
Ниже 0 °С	«Хранить в морозильной камере» или «Хранить и транспортировать в морозильной камере» ^{5) 2)}	

¹⁾ В зависимости от лекарственной формы и свойств лекарственного препарата может возникнуть опасность снижения качества вследствие физических изменений при воздействии низких температур. Также в некоторых случаях низкие температуры могут оказывать воздействие на упаковку. Чтобы обратить внимание на такую возможность, может потребоваться дополнительное указание в информации о лекарственном препарате.

²⁾ В общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше) должен быть указан температурный диапазон (например, от 2 °С до 8 °С).

³⁾ В общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше) должно быть следующее указание: «Данный лекарственный препарат не требует специальных условий хранения».

⁴⁾ При принятии решения о необходимости транспортировки в холодильнике следует учитывать данные о стабильности, полученные при долгосрочных исследованиях при температуре 25 °С и относительной влажности 60 %. Такое указание следует использовать в исключительных случаях.

⁵⁾ Такое указание следует использовать только при его критичности.

Другие специальные указания относительно хранения

6. Лекарственные препараты следует помещать в упаковку, обеспечивающую их стабильность и предотвращающую снижение качества. Указание в информации о лекарственном препарате 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 пациента, могут быть применены следующие указания, представленные в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Дополнительные указания по маркировке лекарственных препаратов в зависимости от упаковки

Проблема при хранении	Дополнительные указания в информации о лекарственном препарате ¹⁾ в зависимости от упаковки
Чувствительность к влаге	Хранить в плотно закупоренном контейнере ³⁾
Чувствительность к влаге	Хранить в оригинальной упаковке ³⁾
Чувствительность к свету ²⁾	Хранить в оригинальном контейнере ¹⁾
Чувствительность к свету ²⁾	Держать контейнер ³⁾ в наружной пачке (или во вторичной упаковке)

¹⁾ При использовании такого стандартного указания необходимо добавить объяснение, содержащее сведения о чувствительности (его отсутствии) препарата к свету и (или) влажности.

²⁾ Сведения об исследованиях на фотостабильность приведены в разделе 4.

³⁾ Следует указывать название конкретного контейнера (например, флакон, блистер и т.д.).

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, должно быть в следующей формулировке: «Данный лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения», если это необходимо.

Декларирование условий хранения для АФС

7. Условия хранения АФС должны основываться на оценке результатов исследований стабильности АФС. Для формулировки указаний относительно условий хранения следует руководствоваться приведенными выше принципами, разработанными в отношении стандартных указаний по условиям хранения лекарственных препаратов.

8. Для АФС, подлежащих хранению (транспортировке) в холодильнике или морозильной камере, в маркировке необходимо указывать диапазон температур.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3
к Требованиям к исследованию
стабильности фармацевтических
субстанций и лекарственных препаратов
Евразийского экономического союза

ПРИМЕРЫ
параметров для исследования стабильности

1. Для всех АФС должны оцениваться внешний вид, количественное содержание и содержание продуктов деградации. Другие показатели, которые подвержены изменениям, тоже должны быть изучены, если это применимо.

2. Для лекарственных препаратов показатели внешнего вида, количественного содержания АФС и содержания продуктов деградации должны оцениваться для всех лекарственных форм, также как и содержание консервантов и антиоксидантов, если это применимо для данного лекарственного препарата.

3. Должна контролироваться микробиологическая чистота многодозовых стерильных и нестерильных лекарственных форм. Провокационные исследования необходимо проводить, по меньшей мере, в начале и в конце срока годности. Такие исследования обычно должны быть представлены как часть программы разработки лекарственного препарата, например, в рамках формализованных исследований стабильности.

Контроль микробиологической чистоты в последующих исследованиях стабильности не проводится, если только не были сделаны изменения, которые могут повлиять на уровень микробиологического качества.

4. Не все параметры, перечисленные в списке, должны быть проверены в каждой точке контроля. Это относится особенно к исследованию на стерильность, которое можно проводить для большинства стерильных лекарственных препаратов в начале и конце периода исследований стабильности. При исследованиях на пирогенность и бактериальные эндотоксины допускается ограничиться исследованием на момент выпуска. Для стерильных лекарственных форм, содержащих сухие материалы (порошки или лиофилизаты) и растворы, упакованные в запаянные стеклянные ампулы, микробиологические исследования допускается проводить только в исходной 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 исследования стабильности; если долгосрочные данные, представленные в уполномоченный орган государства-члена на момент регистрации не охватывают весь срок годности, необходимо также представить данные об уровне микробиологической чистоты в последней точке контроля.

5. Перечень исследований, представленный для каждой лекарственной формы, не является исчерпывающим, равно как и не все представленные исследования обязательно включать в протокол изучения стабильности конкретного лекарственного препарата (например, исследование на запах должен проводиться, только если необходимо, и принимая во внимание безопасность данного исследования для аналитика).

Если есть вероятность того, что контакт укупорки с лекарственным препаратом повлияет на его стабильность, или

произойдут изменения в системе контейнер-укупорка, то в протокол исследования стабильности лекарственного препарата дополнительно вводят показатель положение (обычное и перевернутое).

6. Таблетки

Необходимо провести исследование на растворение (или распадаемость, если необходимо), содержание воды и прочность на истирание (для таблеток без оболочки).

7. Капсулы

Для твердых желатиновых капсул: хрупкость, растворение (или распадаемость, если это обосновано), содержание воды и микробиологическая чистота.

Для мягких желатиновых капсул: растворение (или распадаемость, если необходимо), микробиологическая чистота, pH, герметичность и склеивание.

8. Эмульсии, суспензии и растворы для приема внутрь

Необходимо оценить образование осадка, прозрачность (для растворов), pH, вязкость, экстрагируемые вещества и микробиологическую чистоту.

Дополнительно для суспензий – дисперсность, реологические свойства, средний размер частиц и их распределение. Также могут быть оценены полиморфные превращения, если это применимо. Если применимо, возможно также изучение преобразования полиморфов друг в друга.

Дополнительно для эмульсий – разделение фаз, средний размер и распределение диспергированных глобул.

9. Порошки и гранулы для приготовления раствора (суспензии) для приема внутрь

Следует определять содержание воды и время восстановления.

Восстановленные препараты, представляющие собой растворы или суспензии, необходимо оценивать в соответствии с описанным в разделе 8 «Эмульсии, суспензии и растворы для приема внутрь» после приготовления в соответствии с рекомендациями, содержащими в информации о лекарственном препарате, на протяжении максимально рекомендованного периода применения.

10. Дозированные ингаляторы и назальные аэрозоли

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, 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.

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.

11. Спреи назальные

Оцениваются: прозрачность (для растворов), микробиологическая чистота, рН, 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, экстрагируемые и выделяемые вещества из пластических и эластомерных компонентов контейнера, укупорки и насоса.

12. Лекарственные формы для местного (наружного), глазного и ушного применения

В эту широкую категорию включены мази, кремы, пасты, гели, растворы, глазные капли и спреи для наружного применения.

Лекарственные препараты для местного применения следует оценивать на предмет прозрачности, гомогенности, рН, способности к ресуспендированию (для лосьонов), консистенции, вязкости, распределения частиц по размеру, (для суспензий, если выполнимо), микробиологической чистоте и потере в массе (если необходимо).

Оценка глазных или ушных лекарственных препаратов (например, кремов, мазей, растворов и суспензий) должна включать следующие дополнительные параметры: стерильность, механические включения и извлекаемый объем(!).

Оценка спреев для наружного применения должна предусматривать давление, потерю в массе, общая извлекаемая масса, скорость доставки, микробиологическую чистоту, характер распыления, содержание воды и распределение по размеру частиц (для суспензий).

13. Суппозитории

Определяется степень размягчения, распадаемость и растворение (при 37 °С).

14. Парентеральные лекарственные препараты малого объема

Оцениваются: цвет, прозрачность (для растворов), механические включения, рН, стерильность, содержание эндотоксинов.

Исследования стабильности порошков для инъекционных растворов должны предусматривать оценку цвета, времени восстановления и содержание воды. Частные параметры, подлежащие анализу через соответствующие интервалы на протяжении всего максимального срока применения восстановленного лекарственного препарата, хранимого в условиях, рекомендуемых информацией о нем, являются: прозрачность, цвет, рН, стерильность, пирогенность (содержание эндотоксинов) и механические включения. Может потребоваться мониторинг стерильности после восстановления препарата, например, в двухкамерных шприцах, если заявлено, что восстановление не приводит к потере стерильности.

Исследования стабильности суспензий для инъекций должны дополнительно включать: распределение по размеру частиц, дисперсность и реологические свойства.

Исследования стабильности эмульсий для инъекций должны дополнительно включать: разделение фаз, вязкость, средний размер и распределение частиц.

15. Парентеральные лекарственные препараты большого объема

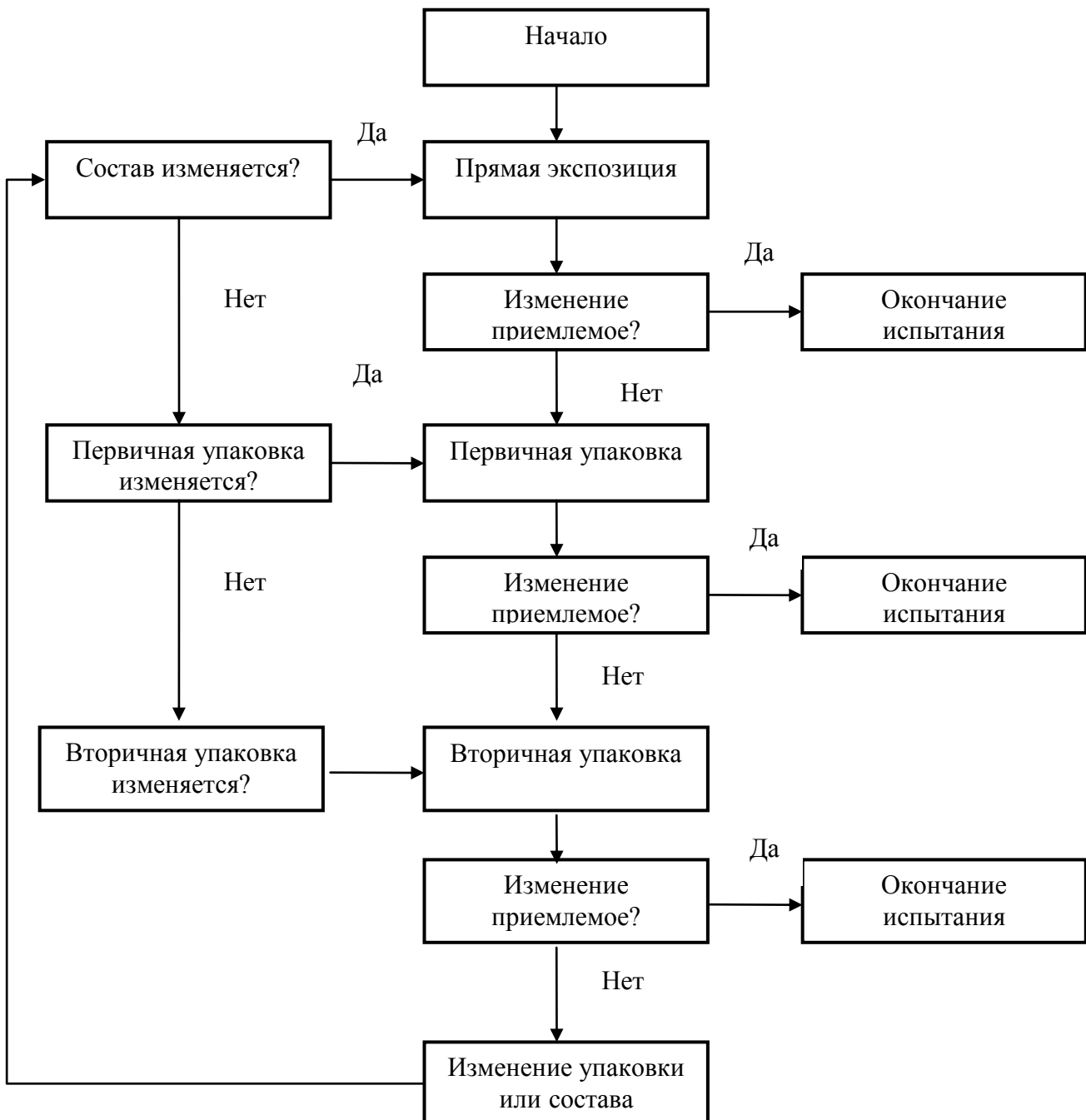
Оцениваются: цвет, механические включения, рН, стерильность, пирогенность (содержание эндотоксинов) и объем.

16. Трансдермальные пластыри

Оцениваются: скорость высвобождения *in vitro*, герметичность, микробиологическая чистота (стерильность), прочность на отклеивание и адгезия при сдвиге.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4
к Требованиям к исследованию
стабильности фармацевтических
субстанций и лекарственных препаратов
Евразийского экономического союза

БЛОК-СХЕМА
принятия решений при исследовании лекарственных препаратов
на фотостабильность



ПРИЛОЖЕНИЕ № 5
к Требованиям к исследованию
стабильности фармацевтических
субстанций и лекарственных препаратов
Евразийского экономического союза

МЕТОДИКА
хининовой химической актинометрии

1. Ниже приведено подробное описание актинометрической методики контроля световой экспозиции от флуоресцентной лампы, генерирующей излучение в ближней ультрафиолетовой области (на основании исследований, проведенных FDA/Национальным институтом стандартов и технологий США). Для других источников света/актинометрических систем может быть использован аналогичный подход, но каждая актинометрическая система должна быть откалибрована для используемого источника света.

2. Готовят достаточное количество 2 % (масса/объем) водного раствора хинина моногидрохлорида дигидрата (в случае необходимости растворяют при нагревании).

3. Вариант 1. 10 мл раствора помещают в бесцветную ампулу вместимостью 20 мл, герметически укупоривают и используют в качестве образца. В другую бесцветную ампулу вместимостью 20 мл (рис. 5.1) помещают 10 мл раствора, герметически ее 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). По завершении экспозиции необходимо определить коэффициенты поглощения пробы (A_T) и контроля (A_0) при 400 нм с

использованием 1 см поглощающего слоя. 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 0,9.

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 с использованием 1 см поглощающего слоя. 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.

5. Допускается использовать альтернативные конфигурации упаковки при условии их соответствующей валидации. Допускается использование альтернативных валидированных химических актинометров.

Примечание 1. Форма и размеры (спецификации ампулы описаны в японских промышленных стандартах (JIS) R3512 (1974)).

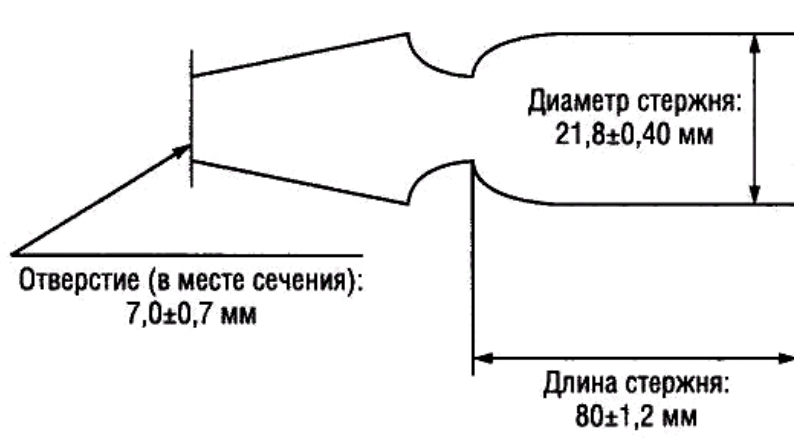


Рисунок 5.1 – Форма и размеры ампулы

ПРИЛОЖЕНИЕ № 6

к Требованиям к исследованию
стабильности фармацевтических
субстанций и лекарственных препаратов
Евразийского экономического союза

БЛОК-СХЕМА

**принятия решений при оценке данных по периоду повторного
исследования и определении срока годности фармацевтических
субстанций и лекарственных препаратов (за исключением
лекарственных препаратов, подлежащих замораживанию)**

