

УТВЕРЖДЕНЫ
Решением Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

**Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов
и фармацевтических субстанций
Евразийского экономического союза**

ВВЕДЕНИЕ

Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций Евразийского экономического союза (далее – Требования) устанавливают порядок изучения стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций в государствах-членах Евразийского экономического союза (далее – союза) в дополнение к положениям Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, установленных Евразийской экономической комиссией.

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.

Требования применяются при планировании и проведении исследований стабильности химических активных фармацевтических субстанций (далее – АФС) и лекарственных препаратов, а также при составлении регистрационного досье.

Цель проведения испытаний 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 до проведения повторных испытаний стабильной АФС, срока годности (срока хранения) малоустойчивой АФС или лекарственного препарата.

Требования не применимы к радиофармацевтическим, биологическим и полученным биотехнологическим способом АФС, растительным АФС, а также лекарственным препаратам, полученным на их основе.

1. Термины и определения

В настоящем нормативном документе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

«выбор крайних вариантов (bracketing)» – составление плана исследования стабильности таким образом, чтобы испытанию подвергались образцы только с крайними значениями определенных факторов в ряду (например, дозировки, размера упаковки и (или) наполнения) во всех точках контроля, что и при проведении полных исследований. План предполагает, что стабильность образцов с промежуточными значениями факторов в ряду приравнивается к стабильности образцов с крайними значениями.

Примечание – Если испытание должно быть проведено для лекарственных препаратов с различной дозировкой, то выбор крайних вариантов, в частности, может быть применим в случаях, если изменение дозировки не связано с изменением состава, например, для ряда таблеток различной массы, изготовленных из одного и того же основного гранулята или для ряда капсул с оболочками разных размеров, содержимое которых имеет один и тот же состав, но разную массу. Выбор крайних вариантов может быть применим к упаковкам разных размеров и с разным их наполнением при одинаковой системе упаковки;

«данные, дополнительно подтверждающие стабильность (supporting stability data)» – данные, которые не являются основными данными по стабильности, полученными в ходе официальных исследований. Они дополнительно подтверждают аналитические методики, предложенный период до проведения повторных испытаний или срок и условия хранения.

Примечание – Такие данные включают, например, сведения о стабильности: серий АФС на этапе разработки, лабораторных и опытно-промышленных серий; исследуемых составов, не предназначенных для регистрации; сходных составов; лекарственного препарата в упаковках, которые отличаются от предложенных для реализации; информацию о результатах испытания упаковок и другие научные обоснования;

«дата истечения срока годности (expiration date) – дата, указанная в маркировке 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 истечению которого их нельзя использовать;

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

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

Для фармацевтических субстанций датой производства серии считается начальная дата операции по фасовке и упаковке.

Примечание – Для лекарственных препаратов, состоящих из одной активной фармацевтической субстанции, находящейся в первичной упаковке, датой производства считается начальная дата наполнения первичной упаковки;

«долгосрочные испытания (long term testing)» – испытания стабильности физических, химических, биологических, биофармацевтических и микробиологических характеристик активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата в целях определения периода до проведения повторных испытаний для подтверждения ранее установленного срока годности (срока хранения) и (или) условий хранения, предлагаемых (или утвержденных) в маркировке;

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

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

«значительное изменение лекарственного препарата (significant change of the drug product) – это изменение следующих показателей:

i) изменение содержания действующего вещества на 5 % и более по сравнению с содержанием в начале испытания серии;

ii) превышение содержания любого продукта деградации свыше критерия приемлемости;

iii) несоответствие критериям приемлемости по внешнему виду, физическим свойствам и функциональным характеристикам (например, цвет, разделение фаз, способность к ресуспендированию, комкование, прочность, доставка одной дозы при использовании аэрозоля). Некоторые изменения физических свойств могут проявляться в ускоренных условиях хранения (например, размягчение суппозиторий, плавление кремов, частичная потеря адгезии для трансдермальных лекарственных препаратов).

Также, в зависимости от лекарственной формы:

i) несоответствие критерию приемлемости по значению pH;

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

«исследования при принудительном разложении (forced degradation testing studies)» – исследования, которые проводят для преднамеренного разрушения образца.

Примечание – Эти исследования проводят в отношении активной фармацевтической субстанции, как правило, на этапе разработки, а результаты используют для оценки ее общей фотостабильности в целях разработки метода и (или) выяснения пути разложения;

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

Примечание – 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 разложения для того, чтобы оценить, насколько близка полученная сумма к 100 % от исходного значения с учетом допустимой ошибки аналитической методики;

«матричное планирование (matrixing)» – разработка плана исследования стабильности таким образом, что только выбранная часть общего количества образцов анализируется 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 испытанных образцов отождествляется со стабильностью всех образцов в данный момент времени. Должны быть выявлены различия в образцах для одного и того же лекарственного препарата, например, различия, охватывающие разные серии, разную дозировку, разный размер одинакового типа упаковки и укупорочных элементов и, возможно, в определенных случаях системы упаковки (укупорки);

«незначительное изменение категории IA (minor variation of type IA)» – изменение, которое имеет только минимальное воздействие или не оказывает воздействия на качество, безопасность или эффективность определенного лекарственного препарата;

«незначительное изменение категории IB (minor variation of type IB)» – изменение, которое не является ни незначительным изменением категории IA, ни существенным изменением категории II, ни критическим изменением;

«новая активная фармацевтическая субстанция (new molecular entity)» – активная фармацевтическая субстанция, содержащая новую молекулу химического вещества, отсутствующего в составе зарегистрированного лекарственного препарата. Новая соль, эфир или производное (с нековалентной связью) активной фармацевтической субстанции, разрешенной для применения, считается новой фармацевтической субстанцией, подлежащей испытанию стабильности в соответствии с настоящими Требованиями;

«опытно-промышленная серия» – 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 массовой доли водяного пара в воздухе к максимально возможной влажности при данной температуре, в процентах;

«первичная серия (primary batch)» – серия активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, используемая в официальных испытаниях стабильности для установления периода до проведения повторных испытаний или установления срока годности (срока хранения), данные о стабильности которой представлены 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 испытаний (re-test period)» – период времени до проведения повторных испытаний, в течение которого стабильная активная фармацевтическая субстанция, соответствует спецификации качества и пригодна для производства лекарственного препарата, при надлежащих условиях ее хранения. По истечении этого периода серия стабильной активной фармацевтической субстанции, предназначенная для использования в производстве лекарственного препарата, должна быть повторно испытана на соответствие спецификации и затем незамедлительно использована. Серия стабильной активной фармацевтической субстанции может быть испытана многократно, и разные части серии могут быть использованы после каждого повторного испытания до тех пор, пока они продолжают соответствовать спецификации;

«период применения лекарственного препарата (utilization period of medicinal product)» – период времени, в течение которого может применяться 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 используют для определения мер предосторожности, требующихся при производстве или приготовлении активной фармацевтической субстанции или соответствующего 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 долговременных и ускоренных испытаний, описанных в разделах 2 и 3;

«полупроницаемые упаковки (контейнеры) (semi-permeable containers)» – контейнеры, которые позволяют растворителю (обычно воде), но препятствуют потере растворенного вещества. Механизм проникновения растворителя состоит в абсорбции одной поверхностью контейнера, диффузии сквозь материал контейнера и десорбции растворителя с другой поверхности. Проникновение растворителя происходит в соответствии с градиентом 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 приемлемых результатов ускоренных испытаний и имеющихся данных долгосрочного испытания лекарственного препарата в первичной упаковке, предназначенной для реализации;

«промежуточные испытания (intermediate testing)» – исследования, проводимые при 30 °С и относительной влажности 65 % и предназначенные для умеренного повышения скорости (степени) химической деградации или физических изменений активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, которые планируется хранить продолжительное время 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 испытаниям стабильности в соответствии с обязательством (commitment batches)» – промышленные серии активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, испытания стабильности которых начаты или окончены после регистрации в соответствии с обязательством, 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 активной фармацевтической субстанции или 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.

Примечание – 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 испытания активной фармацевтической субстанции (stress testing of the API)» – испытания, проводимые для установления

характеристик стабильности, свойственных активной фармацевтической субстанции. Такие испытания являются частью стратегии разработки и, как правило, проводятся при более неблагоприятных условиях, чем условия ускоренных испытаний;

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

«существенное изменение категории II (major variation of type II)» – изменение, которое не является критическим, но может иметь существенное воздействие на качество, безопасность или эффективность определенного лекарственного препарата;

«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 испытания (accelerated testing)» – испытания, спланированные с целью ускорения химической деградации или физического изменения активной фармацевтической субстанции либо лекарственного препарата посредством создания неблагоприятных условий хранения и являющиеся частью программы испытания стабильности.

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

2. Испытания 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 сокращенных заявок на регистрацию, заявок на внесение изменений в регистрационное досье, заявок на клинические испытания и т.п.

2.2. Стабильность АФС устанавливается ее производителем на основании данных исследования стабильности и необходима для определения периода до проведения повторных испытаний устойчивых АФС или срока годности (срока хранения) малоустойчивых АФС.

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

Стрессовые испытания

2.4. Стрессовые испытания АФС могут помочь идентифицировать вероятные продукты деградации, что, в свою очередь, помогает установить пути деградации и свойственную молекуле стабильность, а также валидировать методики испытаний, используемые для оценки стабильности. Проведение стрессовых испытаний зависит от конкретной АФС и лекарственной формы препарата.

2.5. Для подтверждения идентифицированных продуктов и путей деградации могут быть 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 испытаний. Если таких данных нет, то необходимо провести стрессовые испытания.

2.6. Стрессовые испытания проводят на одной серии АФС. Испытания должны включать исследования влияния температур, превышающих температуру при ускоренных испытаниях 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 испытаний. Условия испытаний фотостабильности описаны в разделе 4.

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

Выбор серий

2.9. Данные по испытаниям на стабильность должны быть предоставлены как минимум для трех первичных серий АФС. Серии должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными и изготовлены с использованием того же пути синтеза, как и промышленные серии, с использованием способа производства, моделирующего окончательный процесс, который будет использоваться при промышленном производстве.

2.10. Качество АФС в целом для серий, подвергаемых испытанию на стабильность, должно быть репрезентативным в отношении качества продукта, который будет производиться в промышленном масштабе.

Система упаковки (укупорки)

2.11. Исследования стабильности должны проводиться на АФС, упакованной с использованием такой же или моделирующей такую же

систему упаковки (укупорки), которая будет использоваться при хранении и реализации.

Спецификация

2.12. Испытания на стабильность должны включать исследование таких физических, химических и биологических свойств АФС, которые подвержены изменениям в процессе хранения и возможно повлияют на качество, безопасность и (или) эффективность. Для оценки стабильности должны применяться валидированные аналитические методики. Необходимость проведения повторных испытаний и их объем будут зависеть от результатов валидации.

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

2.14. Спецификации должны регламентировать методики испытаний, 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 испытаний

2.15. Долгосрочные испытания АФС на стабильность должны проводиться каждые три месяца в течение первого года, каждые шесть месяцев в течение второго года и затем ежегодно на протяжении всего предполагаемого периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения).

2.16. При ускоренных испытаниях продолжительностью шесть месяцев рекомендуется планировать с периодичностью (например, 0, 3 и 6 месяцев), как минимум, три точки контроля, включая первую и последнюю. Если

предполагают (на основании опыта разработки), что результаты ускоренных испытаний могут приблизиться к критериям «значительного изменения», то необходимо расширить исследования путем добавления образцов в конечной точке контроля или добавления четвертой точки контроля в план исследования.

2.17. Если проводятся промежуточные испытания на стабильность из-за «значительного изменения» при ускоренных испытаниях, рекомендуется планировать с периодичностью (например, 0, 6, 9, 12 месяцев) минимум четыре точки контроля, включая исходную и конечную, если продолжительность исследований составляет 12 месяцев.

Условия испытаний

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. Допустимыми отклонениями при испытаниях считают приемлемые колебания температуры и относительной влажности оборудования для хранения образцов при проведении испытаний 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, 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 испытания должны быть проведены в течение как минимум 12 месяцев с использованием количества серий, указанных в п. 2.9 и продолжаться в течение всего предполагаемого периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения). Дополнительные данные, собранные в течение периода регистрации, должны быть представлены уполномоченному органу государства-члена союза. Данные, полученные при ускоренных и, если необходимо, при промежуточных испытаниях, могут быть использованы для оценки кратковременных отклонений от указанных в маркировке условий хранения (это может произойти при транспортировке).

2.21. Условия испытаний АФС при долгосрочных, ускоренных и, если необходимо, промежуточных испытаниях, приведены в таблицах 2.1 – 2.3. Условия, описанные в п. 2.22. «Общий случай», применяют, если к АФС не применяются условия, описанные ниже в пп. 2.24., 2.29. Могут применяться и другие условия хранения, если это обосновано.

2.22. Условия испытаний «Общий случай»

Таблица 2.1 – Условия испытаний «Общий случай»

Испытания	Условия испытаний (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность испытания стабильности на момент подачи документов на регистрацию,
Долгосрочные ¹⁾	(25 ± 2) °C и (60 ± 5) % или (30 ± 2) °C и (65 ± 5) % или (30 ± 2) °C и (75 ± 5) %	12
Промежуточные ²⁾	(30 ± 2) °C и (65 ± 5) %	6
Ускоренные	(40 ± 2) °C и (75 ± 5) %	6

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

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

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

2.24. АФС, подлежащие хранению в холодильнике.

Таблица 2.2 – Условия испытаний АФС, подлежащих хранению в холодильнике

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

¹⁾ Выбор условий хранения для ускоренных испытаний основан на оценке рисков. Испытания при неблагоприятных условиях могут быть альтернативой испытанию 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 $(65 \pm 5)\%$.

2.25. Данные, полученные при хранении АФС в холодильнике, должны оцениваться в соответствии с пп. 2.33 – 2.38 и разделом 8, кроме случаев, описанных ниже.

2.26. Если в условиях ускоренных испытаний в промежутки времени между третьим и шестым месяцами испытаний наблюдается «значительное изменение», предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) должен основываться на данных, полученных в реальном времени в условиях долгосрочных испытаний.

2.27. Если «значительное изменение» наблюдается в течение первых трех месяцев ускоренных испытаний, то необходимо рассмотреть воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке, например, при транспортировке. Если необходимо, рассмотрение данного вопроса должно быть подкреплено дальнейшими исследованиями одной серии АФС продолжительностью менее трех месяцев, но с проведением испытаний чаще, чем обычно.

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

2.29. АФС, подлежащие хранению в морозильной камере.

В редких случаях некоторые АФС необходимо хранить в морозильной камере. Установление периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) таких АФС основано на данных, полученных при долгосрочных испытаниях стабильности, как описано в таблице 2.3. В данном случае ускоренные испытания не проводятся, и для оценки последствий кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке (например, при транспортировке), анализируют одну серию в условиях повышенной температуры (например, при температуре $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$ или $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$, или $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ в течение подходящего периода времени.

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

Испытания	Условия испытаний (температура)	Минимальная продолжительность испытания стабильности на момент подачи документов на регистрацию, месяцы
Долгосрочные	$(-20 \pm 5)^\circ\text{C}$	12

2.30. Программу испытания стабильности АФС, которую необходимо хранить при температуре ниже минус 20°C , составляют в индивидуальном порядке.

Обязательство по дальнейшему исследованию стабильности

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

2.32. Если на момент подачи заявления на регистрацию имеющиеся данные долгосрочных испытаний стабильности не охватывают весь предполагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), то следует включить в состав регистрационного досье гарантийное письмо о продолжении исследования стабильности и предоставлении результатов исследования стабильности после регистрации лекарственного препарата для окончательного установления периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения).

Должно быть взято одно из следующих обязательств:

i) если предоставлены данные, полученные в результате испытания стабильности, по меньшей мере, трех промышленных серий, то принимается обязательство продолжать испытания на протяжении всего периода до проведения повторных испытаний или установления срока годности (срока хранения);

ii) если предоставлены данные, полученные в результате испытаний менее чем трех промышленных серий, то принимается обязательство продолжать испытания стабильности на протяжении всего предполагаемого периода до проведения повторных испытаний или установления срока годности (срока хранения) и провести долгосрочные испытания стабильности дополнительных промышленных серий. Суммарное количество серий должно составлять, по крайней мере, три, и они должны быть исследованы на протяжении всего предполагаемого периода до проведения повторных испытаний или установления срока годности (срока хранения);

Протокол долгосрочного испытания на стабильность 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. Цель исследований стабильности состоит в том, чтобы, основываясь на анализе необходимых физических, химических и микробиологических свойств минимум трех серий АФС, установить период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), применимый для всех будущих серий АФС, производимых при одинаковых условиях. Степень вариабельности отдельных серий должна обеспечивать уверенность в том, что будущие промышленные серии будут соответствовать спецификации в течение периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения).

2.34. Данные могут указывать на столь незначительную деградацию и такую небольшую вариабельность, что при их рассмотрении очевидно, что предложенный период до проведения повторных испытаний будет подтвержден. При таких обстоятельствах, как правило, не нужно проводить статистическую обработку данных, достаточно предоставить обоснование отсутствия такой обработки.

2.35. Если ожидается изменение количественных характеристик во времени, то приемлем подход, который состоит в определении времени, по истечении которого усредненная кривая деградации (при доверительной вероятности 95 %) пересекается с допустимым нижним пределом, установленным в спецификации.

2.36. Если анализ показывает, что вариабельность от серии к серии невелика, полезно объединить данные для одной общей оценки. Это может быть сделано путем соответствующей статистической обработки наклонов линий регрессий и точек их пересечения с нулевой отметкой для отдельных

серий (например, значения p для уровня значимости отбраковки, превышающего 0,25). Если нецелесообразно объединять данные для нескольких серий, то общий период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) будет зависеть от минимального времени, в течение которого предполагается, что характеристики серии будут оставаться в рамках критериев приемлемости.

2.37. Характер любой взаимосвязи с деградацией веществ будет определять необходимость в преобразовании данных для анализа линейной регрессии. Как правило, взаимосвязь может быть представлена в виде линейной, квадратичной или кубической функции на арифметической или логарифмической шкале. Чтобы проверить пригодность данных, полученных в отношении каждой серии и объединенных данных для серий (если целесообразно), следует применять статистические методы для построения прямой или кривой деградации

2.38. При наличии соответствующего обоснования может быть проведена ограниченная экстраполяция данных, полученных при долгосрочных испытаниях, за пределы наблюдаемого диапазона в целях увеличения периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения). Это обоснование должно базироваться на известных данных о механизме деградации, результатах ускоренных испытаний, пригодности математической модели, размере серии, наличии подтверждающих данных по стабильности и т.д. Экстраполяция предполагает, что такая же зависимость деградации будет и далее сохраняться за рамками наблюдаемых данных. Любая оценка должна охватывать не только количественное определение, но и уровни содержания продуктов деградации, а также другие подходящие характеристики.

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

Указания по маркировке

2.40. Указания в маркировке относительно хранения необходимо формулировать согласно соответствующим требованиям Союза или национальным требованиям уполномоченного органа государства-члена союза. Указания по хранению должны быть установлены на основании оценки стабильности АФС и отображены в маркировке. Если необходимо, то должны быть указаны специальные требования, особенно для АФС, которые нельзя замораживать или они чувствительны к температурным отклонениям. Нельзя использовать такие термины, как «условия окружающей среды» или «комнатная температура».

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

Продолжение испытаний на стабильность после регистрации

2.42. Исследование АФС на стабильность продолжается после регистрации лекарственного препарата. Составленная программа продолжения испытаний 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 испытаний или срока годности (срока хранения).

2.43. Программа продолжения испытаний на стабильность должна быть описана в протоколе и результаты должны быть представлены в официальном отчете.

Протокол программы продолжения испытаний стабильности должен охватывать весь период до проведения повторных испытаний 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 методы исследования;
- iii) критерии приемлемости;
- iv) ссылки на методы исследования;
- v) описание системы упаковки (укупорки);
- vi) частоту испытаний;
- vii) описание условий хранения (стандартные условия для долгосрочных испытаний, как описано в настоящих Требованиях, и согласующиеся с маркировкой АФС);
- viii) другие подходящие параметры, специфичные для АФС.

2.44. По крайней 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 испытаний на стабильность 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. Любые результаты испытаний, не соответствующие спецификации, или нетипичные тенденции должны быть изучены. Любое подтвержденное «значительное изменение», результаты испытаний, не соответствующие спецификации, или нетипичные тенденции должны быть

немедленно сообщены производителю лекарственного препарата. Возможные воздействия на серии при реализации должны рассматриваться и обсуждаться с соответствующим производителем и компетентным уполномоченным органом государства-члена союза.

2.46. Полученные данные и предварительные выводы по программе испытаний на стабильность должны быть проанализированы, записаны и сохранены.

3. Испытания на стабильность новых лекарственных препаратов

Общая информация

3.1. Разработка программы исследования стабильности лекарственного препарата должна основываться на знании свойств и стабильности АФС, а также на опыте, приобретенном при разработке состава и доклинических испытаниях лекарственного препарата.

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

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 моделировать 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 размера упаковки лекарственного препарата, за исключением случаев, когда применяют выбор крайних значений или матричное планирование.

Система упаковки (укупорки)

3.5. Испытания на стабильность должны проводиться с использованием лекарственной формы, упакованной с использованием тех же систем упаковки (укупорки), которые будут использованы в сериях, предназначенных для реализации. Любые испытания, проведенные на лекарственном препарате без первичной упаковки или в упаковке из других упаковочных материалов, могут быть полезной частью стрессовых испытаний 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. В зависимости от конкретной ситуации необходимо испытывать физические, химические, биологические и микробиологические свойства лекарственного препарата, определять содержание консервантов (например, антиоксидантов или противомикробных консервантов), а также проверять функциональные свойства (например, для системы доставки дозы лекарственного препарата).

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

3.7. Должны применяться валидированные методики для оценки стабильности. Необходимость повторных испытаний и их объем будут зависеть от результатов валидации.

Критерии приемлемости для показателей в течение срока испытаний должны быть установлены при рассмотрении всей имеющейся информации о стабильности. Допускаются обоснованные различия в критериях приемлемости в спецификации, применяемой в течение срока испытаний, и в спецификации, применяемой при выпуске, основанные на оценке стабильности с учетом эффективности и безопасности и изменениях, наблюдаемых в процессе хранения.

3.8. Любые различия между критериями приемлемости, применяемыми при выпуске и в течение срока годности (срока хранения), относительно содержания противомикробных консервантов должны быть подтверждены валидированной корреляцией химического состава и эффективности консервантов, доказанной на этапе фармацевтической разработки для окончательного состава лекарственного препарата (за исключением концентрации консервантов), предназначенного для продажи.

Одна первичная серия лекарственного препарата должна быть проверена на эффективность противомикробных консервантов (в дополнение к количественному определению их содержания) в течение предложенного срока годности (срока хранения) независимо от того, имеются ли различия в критериях приемлемости, содержании консерванта в спецификации, применяемой при выпуске, и спецификации, применяемой в течение срока годности (срока хранения).

Частота испытаний

3.9. Если предлагаемый срок испытаний лекарственного препарата составляет 12 месяцев и более, долгосрочные испытания стабильности проводят каждые три месяца в течение первого года, каждые шесть месяцев в течение второго года и затем ежегодно на протяжении всего предполагаемого срока годности (срока хранения).

3.10. При ускоренных испытаниях, должно быть минимум три точки контроля, включая начальную и конечную точки (например, 0, 3, 6 месяцев) для рекомендованных шести месяцев хранения. Если предполагают (на основании опыта разработки), что результаты ускоренных испытаний могут приблизиться к критериям «значительного изменения», то необходимо расширить исследования путем добавления образцов в конечной точке контроля или добавления четвертой точки контроля в план исследований.

3.11. Если при ускоренных испытаниях произошли «значительные изменения» и понадобилось проводить промежуточные испытания, то рекомендуется проводить испытания с периодичностью (например, 0, 6, 9, 12 месяцев) как минимум в четырех точках контроля, включая исходную и конечную, при продолжительности испытаний 12 месяцев.

3.12. При соответствующем обосновании могут быть применены сокращенные планы исследований (то есть матричное планирование или выбор крайних вариантов), в которых частота проведения испытаний уменьшена или не проводятся испытания комбинаций определенных факторов в полном объеме.

Условия испытаний

3.13. Лекарственный препарат нужно 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, поставки

и последующего применения с учетом климатических условий местности, для продажи в которой предназначен лекарственный препарат.

3.14. Изучение фотостабильности, являющееся неотъемлемой частью стрессовых испытаний, 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 испытаниях считают приемлемые колебания температуры и относительной влажности оборудования для хранения при проведении испытаний 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.

3.17. На момент подачи документов на регистрацию продолжительность долгосрочных испытаний как минимум трех первичных серий должна составлять не менее 12 месяцев. Испытания должны быть продолжены в течение всего предполагаемого срока годности (срока хранения). Дополнительные данные, собранные в течение периода

регистрации, должны быть представлены уполномоченному органу государства-члена союза.

3.18. Данные, полученные при ускоренных и, если необходимо, при промежуточных испытаниях, могут быть использованы для оценки кратковременных отклонений от указанных в маркировке условий хранения (это может произойти при транспортировке).

3.19. Условия испытаний лекарственного препарата при долгосрочных, ускоренных и, если необходимо, промежуточных испытаниях приведены в таблицах 3.1, 3.2, 3.3, 3.4. Условия, приведенные в п. 3.20. «Общий случай» применяются, если не применяются условия, описанные в пп. 3.23 – 3.31. Могут применяться и другие условия испытаний, если это обосновано.

3.20. Условия испытаний «Общий случай».

Таблица 3.1 – Условия испытаний «Общий случай»

Испытания	Условия испытаний (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность испытания стабильности на момент подачи документов на регистрацию, месяцы
Долгосрочные ¹⁾	(25 ± 2) °C и (60 ± 5) % или (30 ± 2) °C и (65 ± 5) % или (30 ± 2) °C и (75 ± 5) %	12 ³⁾
Промежуточные ²⁾	(30 ± 2) °C и (65 ± 5) %	6
Ускоренные	(40 ± 2) °C и (75 ± 5) %	6

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

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

³⁾ Предварительный срок годности (срок хранения) не должен превышать более чем в 2 раза период проведения долгосрочных испытаний лекарственного препарата.

3.21. Если в условиях ускоренных испытаний в течение шести месяцев наблюдается «значительное изменение» в любой момент времени, то должны проводиться дополнительно промежуточные испытания в рекомендованных условиях хранения. Результаты долгосрочных испытаний необходимо оценить по отношению к критерию «значительное изменение» (это применимо в том случае, если долгосрочные испытания проводятся при

температуре (25 ± 2) °C и относительной влажности (60 ± 5 %). В документы для регистрации необходимо включать данные промежуточных испытаний, полученные, как минимум, в течение шести месяцев из 12 месяцев общей продолжительности исследований.

3.22. Лекарственные препараты, упакованные в герметичные контейнеры.

Проницаемость упаковочных контейнеров определяется толщиной и коэффициентом проницаемости. Пригодность упаковочного материала для конкретного лекарственного препарата определяется свойствами данного лекарственного препарата. К влагонепроницаемым контейнерам относятся стеклянные ампулы. 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, испытания на стабильность 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 воды 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 продемонстрировать, что лекарственные препараты на водной основе, хранящиеся в полупроницаемых контейнерах, могут выдерживать условия с низкой относительной влажностью.

Могут быть разработаны и описаны другие сопоставимые подходы для лекарственных препаратов на основе неводных растворителей.

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

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

Испытания	Условия испытаний (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность испытания стабильности на момент подачи документов на регистрацию, месяцы
Долгосрочные ¹⁾	(25 ± 2) °C и (40 ± 5) % или (30 ± 2) °C и (35 ± 5) %	12
Промежуточные ²⁾	(30 ± 2) °C и (35 ± 5) %	6
Ускоренные	(40 ± 2) °C и не боле 25 %	6

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

²⁾ Если долгосрочные испытания проводятся при температуре (30 ± 2) °C и относительной влажности (35 ± 5) %, то промежуточные испытаний в этом случае не проводятся.

3.24. Если в условиях ускоренных испытаний в течение шести месяцев хранения наблюдается «значительное изменение», не связанное с потерей воды, следует провести дополнительные промежуточные испытания (описанные в п. 3.20. «Общий случай») с целью оценки влияния температуры (30 ± 2) °C.

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

Если при ускоренных испытаниях наблюдается «значительное изменение» по показателю «потеря воды» и другому показателю, а долгосрочные испытания проводятся при температуре (25 ± 2) °C и

относительной влажности (40 ± 5 %), то дополнительно необходимо провести промежуточные испытания для оценки температурного эффекта при температуре 30 °С и относительной влажности (65 ± 5 %).

3.26. Потеря воды на 5 % от изначального ее содержания считается «значительным изменением» для лекарственного препарата, упакованного в полупроницаемый контейнер и хранящегося три месяца при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 %. Тем не менее, для небольших контейнеров (1 мл или менее 1 мл) или контейнеров, содержащих лекарственный препарат в дозах на один прием, могут быть допустимы потери воды на 5 % или более при хранении в течение трех месяцев при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 %.

3.27. Альтернативным подходом изучения стабильности при низкой относительной влажности (в условиях, рекомендованных в таблице 3.2) является изучение стабильности при более высокой относительной влажности и определение путем расчетов потери воды при низкой влажности. Этого можно достичь путем экспериментального определения коэффициента проницаемости системы упаковки (укупорки), или, как описано в приведенном ниже примере, используя расчетный коэффициент потери воды во время испытаний при двух условиях влажности и одинаковой температуре.

Коэффициент проницаемости для системы упаковки (укупорки) может быть определен экспериментально с использованием подхода «худшего случая» для исследуемого лекарственного препарата. Например, из лекарственных препаратов с разными дозировками для исследования выбирают лекарственный препарат с наименьшим содержанием действующего вещества.

Пример определения потери воды.

Для лекарственного препарата с заданными системой упаковки (укупорки), размером и наполнением контейнера подходит вычисление

потери воды при низкой влажности путем умножения значения потери воды, измеренного при альтернативной относительной влажности и такой же температуре, на коэффициент потери воды, указанный в таблице 3.3. При этом должна быть продемонстрирована линейная зависимость скорости потери воды в течение периода хранения при альтернативной относительной влажности.

Таблица 3.3 – Определение коэффициента потери воды

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

Например, при заданной температуре 40 °С рассчитанной величиной потери воды в условиях хранения при относительной влажности не более 25 % является потеря воды, измеренная при относительной влажности 75 %, умноженная на 3,0 (соответствующий коэффициент потери воды).

Допускается использование коэффициентов потери воды при условиях относительной влажности, не указанных в таблице 3.3. Методика расчета коэффициентов потери воды должна быть валидирована.

3.28. Лекарственные препараты, подлежащие хранению в холодильнике.

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

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

Испытания	Условия испытаний (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность испытания стабильности на момент подачи документов на регистрацию, месяцы
Долгосрочные	(5 ± 3) °С	12
Ускоренные ¹⁾	(25 ± 2) °С и (60 ± 5) % или (30 ± 2) °С и (65 ± 5) % или (30 ± 2) °С и (75 ± 5) %	6

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

Если лекарственный препарат упакован в полупроницаемый контейнер, необходимо предоставить информацию о потере воды.

Данные, полученные при хранении лекарственного препарата в холодильнике, должны оцениваться в соответствии с пп. 3.34 – 3.41 кроме случаев, описанных ниже.

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

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

3.30. Лекарственные препараты, подлежащие хранению в морозильной камере.

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

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

Испытания	Условия испытаний (температура)	Минимальная продолжительность испытания стабильности на момент подачи документов на
-----------	---------------------------------	---

		регистрацию, месяцы
Долгосрочные	$(-20 \pm 5) ^\circ\text{C}$	12

Для лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, установление срока годности (срока хранения) должно основываться на данных, полученных при условиях долгосрочных испытаний. В данном случае отсутствуют ускоренные испытания. Для оценки последствий кратковременных отклонений условий хранения от условий, указанных в маркировке (например, при транспортировке), анализируют одну серию в условиях повышенной температуры (например, $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ или $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$, или $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$) в течение подходящего периода времени.

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

Испытания лекарственных препаратов, подлежащих хранению при температуре ниже минус $20 ^\circ\text{C}$, следует проводить, обосновывая в каждом конкретном случае.

Обязательство по дальнейшему изучению стабильности

3.32. Если в регистрационном досье представлены данные долгосрочных испытаний трех промышленных серий и охватывающие предполагаемый срок годности (срок хранения), то обязательство по продолжению изучения стабильности не требуется.

3.33. Если на момент подачи документов на регистрацию имеющиеся данные долгосрочных испытаний не охватывают весь предполагаемый срок годности (срок хранения), то следует взять обязательство по продолжению изучения стабильности после регистрации для окончательного установления срока годности (срока хранения).

Должно быть принято одно из следующих обязательств:

i) если предоставлены данные, полученные в результате испытания минимум трех промышленных серий, то принимается обязательство

продолжать долгосрочные испытания на протяжении всего предполагаемого срока годности (срока хранения);

ii) если предоставлены данные, полученные в результате испытаний менее трех промышленных серий, то принимается обязательство продолжать долгосрочные испытания на стабильность на протяжении всего предполагаемого срока годности (срока хранения), провести долгосрочные испытания на стабильность дополнительных промышленных серий на протяжении всего предполагаемого срока годности (срока хранения) (суммарное количество серий должно быть не менее трех), а также провести ускоренные испытания в течение шести месяцев.

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

Если для первичных серий вследствие «значительного изменения» при ускоренных испытаниях стабильности понадобилось проведение промежуточных испытаний, то испытания стабильности серий, исследуемых согласно принятому обязательству, могут быть проведены в условиях промежуточных испытаний либо ускоренных испытаний. Однако, если при ускоренных испытаниях стабильности серий, подвергаемых испытаниям в соответствии с принятым обязательством, наблюдается «значительное изменение», следует также провести промежуточные исследования.

Оценка данных

3.34. Для представления и оценки информации по стабильности должен быть использован систематизированный подход, охватывающий результаты испытаний физических, химических 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 минимум трех серий лекарственного препарата, срок годности (срок хранения) и рекомендации по хранению, которые будут указаны в маркировке, применимые для всех будущих серий лекарственного препарата, производимых при одинаковых условиях.

Степень вариабельности отдельных серий должна обеспечивать уверенность в том, что будущие производственные серии будут соответствовать спецификации на протяжении 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 испытания стабильности в условиях, описанных в пп. 3.13 – 3.31, за время испытаний 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 испытания на протяжении предполагаемого срока годности (срока хранения) и предоставлять полученные результаты уполномоченному органу государства-члена союза.

3.37. Если ожидается изменение количественных характеристик во времени, то приемлем подход, который состоит в определении времени, по истечении которого усредненная кривая деградации (при доверительной вероятности 95 %) пересекается с допустимым нижним пределом, установленным в спецификации. Если анализ показывает, что вариабельность от серии к серии невелика, полезно объединить данные для одной общей оценки. Это может быть сделано путем соответствующей статистической обработки (например, значения p для уровня значимости отбраковки, превышающего 0,25) наклонов линий регрессий и точек их пересечения с осью ординат для отдельных серий. Если нецелесообразно объединять данные для нескольких серий, то общий срок годности (срок хранения) будет зависеть от минимального времени, в течение которого предполагается, что характеристики серии будут оставаться в рамках критерия приемлемости.

3.38. Характер любой взаимосвязи с деградацией веществ будет определять необходимость в преобразовании данных для анализа линейной регрессии. Как правило, взаимосвязь может быть представлена в виде линейной, квадратичной или кубической функции на арифметической или логарифмической шкале. Чтобы проверить пригодность данных, полученных в отношении каждой серии и объединенных данных для серий (в зависимости от того, что целесообразно), для построения прямой или кривой деградации следует применять статистические методы.

3.39. В целях увеличения срока годности (срока хранения), при обосновании, может быть проведена ограниченная экстраполяция данных, полученных при долгосрочных испытаниях, за пределы наблюдаемого диапазона. Обоснование должно базироваться на известных данных о механизме деградации, результатах ускоренных испытаний, пригодности математической модели, размере серии, наличии данных, подтверждающих

стабильность и т.п. Экстраполяция предполагает, что такая же зависимость деградации будет и далее сохраняться за рамками наблюдаемых данных.

3.40. Любая оценка должна охватывать не только количественное определение, но и уровни содержания продуктов деградации, а также другие подходящие характеристики.

3.41. Дополнительная информация по оценке данных по стабильности приведена в разделе 8.

Указания по маркировке

3.42. Указания по условиям хранения должны быть установлены на основании оценки стабильности лекарственного препарата и отображены в маркировке. При необходимости должны быть указаны специальные требования, особенно для лекарственных препаратов, не подлежащих замораживанию. Неприемлемо использование таких терминов, как «условия окружающей среды» или «комнатная температура».

Должна существовать прямая связь между указаниями по условиям хранения в маркировке и результатами исследования стабильности лекарственного препарата. Дата истечения срока годности (срока хранения) должна быть указана в маркировке контейнера (упаковки).

Рекомендации по указаниям на этикетке приведены в приложении 2.

Лекарственные препараты должны быть упакованы в контейнеры, которые обеспечивают стабильность лекарственного препарата и защищают от деградации. Не допускается использование дополнительных указаний по хранению для компенсации неподходящих свойств упаковки (укупорки) или упаковки (укупорки) худшего качества.

Стабильность лекарственных препаратов во время их применения

3.43. Целью изучения стабильности лекарственного препарата во время его применения является установление, при необходимости, срока годности

(срока хранения) лекарственного препарата после вскрытия многодозовой упаковки.

Положения этого раздела применимы к лекарственным препаратам в многодозовых упаковках, которые по своему физическому состоянию и химическому составу после вскрытия системы укупорки вследствие многократного открывания и закрывания могут создавать риски для находящегося в них содержимого из-за микробиологической контаминации, пролиферации и (или) физико-химической деградации.

3.44. В регистрационное досье на лекарственный препарат в многодозовой упаковке следует включать данные по стабильности во время применения, на которых основывается определение срока годности (срока хранения) во время применения, либо обоснование, почему не устанавливается срок годности (срок хранения) во время применения. Это обоснование может основываться на результатах экспериментальных исследований.

3.45. Испытания следует проводить как минимум на двух сериях, по меньшей мере, опытно-промышленных. Срок годности (срок хранения), как минимум, одной из выбранных серий должен подходить к концу. Если результаты таких исследований отсутствуют, следует провести испытания одной серии в конечной точке контроля при тех исследованиях стабильности, результаты которых представляются в регистрационном досье. Следует указать номер каждой серии, ее размер и дату производства. Тип упаковки и укупорочного элемента исследуемого лекарственного препарата, а также медицинского изделия (при его наличии) должны быть идентичны предложенным для продажи лекарственного препарата.

Если лекарственный препарат будет поставляться в упаковках нескольких размеров (более одного) или с разной дозировкой, то испытания стабильности во время применения следует проводить с использованием

лекарственного препарата, наиболее подверженного изменениям. Следует всегда обосновывать выбор испытываемого лекарственного препарата.

3.46. Испытание должно, насколько возможно, моделировать применение лекарственного препарата на практике, учитывая наполнение контейнера и любые разведения или подготовку перед использованием. Через интервалы времени, сопоставимые с интервалами времени при применении, необходимое количество лекарственного препарата удаляют из упаковки, руководствуясь методами извлечения, которые обычно используют при применении и описывают в инструкции по медицинскому применению или листке-вкладыше. Отбор проб следует проводить в условиях окружающей среды, при которых применяется лекарственный препарат.

3.47. Во время испытаний лекарственный препарат следует хранить в условиях, указанных в инструкции по медицинскому применению и в маркировке упаковки.

В ходе испытаний анализируют свойства лекарственного препарата, подверженные изменениям при хранении: физические (цвет, прозрачность, целостность укупорочной системы, механические включения, размер частиц); химические (количественное определение действующих веществ, antimicrobных консервантов и антиоксидантов, pH, содержание продуктов разложения) и микробиологические (общее количество жизнеспособных организмов, стерильность).

Методики, используемые при проведении исследования, должны быть валидированы.

Результаты испытаний оформляют в виде таблиц или графиков.

В случае аномальных результатов (выходящих за пределы спецификации) следует объяснить их наличие.

Если возможно, испытания должны быть проведены в промежуточных точках контроля и по истечении предлагаемого срока годности (срока

хранения), используя оставшееся количество лекарственного препарата в упаковке.

Исследования не повторяют на сериях, исследуемых в соответствии с обязательством продолжения изучения стабильности.

3.48. Период применения лекарственного препарата следует указывать в маркировке. Кроме того, необходимо предусматривать 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.

Руководящие указания о максимальном периоде применения стерильных лекарственных препаратов

3.49. Положения данного раздела применимы к стерильным лекарственным препаратам для человека за исключением лекарственных препаратов немедленного применения.

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

В этом разделе рассматривается период применения лекарственного препарата; продолжительность самого процесса введения не учитывается.

3.50. Производитель несет ответственность за сохранение качества лекарственного препарата, вводимого пациенту, однако достаточно сложно предусмотреть условия вскрытия, разведения, подготовки, хранения и т.д. лекарственного препарата. Чтобы помочь потребителю сохранить качество

лекарственного препарата, заявитель должен провести необходимые исследования и предоставить соответствующую информацию (например, в общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, в маркировке, с учетом примеров, приведенных 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:	Примеры предоставления информации
Не содержащие консервантов	<p>Доказана химическая и физическая стабильность в процессе применения в течение x часов (дней) при температуре y °С.</p> <p>С микробиологической точки зрения данный лекарственный препарат следует применять немедленно кроме случаев, когда способ вскрытия (подготовки, разведения) исключает возможность микробной контаминации. Если данный лекарственный препарат не используется немедленно, то ответственность за период применения и условия хранения возлагается на потребителя.</p>
Инфузионные или инъекционные	<p>Доказана химическая и физическая стабильность в процессе применения в течение x часов (дней) при температуре y °С.</p> <p>Данный лекарственный препарат следует применять немедленно с микробиологической точки зрения.</p> <p>Если данный лекарственный препарат не используется немедленно, то ответственность за период применения и условия хранения возлагается на потребителя.</p> <p>Как правило, период применения не должен превышать 24 ч при температуре от 2 °С до 8 °С, кроме случаев, когда подготовка (разведение) проводится в контролируемых асептических условиях, прошедших валидацию.</p>
Водные, в состав которых входят antimicrobные консерванты или самоконсервирующиеся препараты, а также безводные лекарственные препараты (например, масляные)	<p>Была доказана химическая и физическая стабильность в процессе применения в течение x часов (дней) при температуре y °С.</p> <p>С микробиологической точки зрения после вскрытия контейнера данный лекарственный препарат может храниться в течение не более z дней при температуре t °С. Ответственность за хранение в течение большего периода времени и при других условиях возлагается на потребителя.</p> <p>Заявитель должен обосновать значения z и t для каждого отдельного случая (как правило, значение z не должно превышать 28 дней).</p>

Продолжение испытаний стабильности после регистрации

3.51. Исследование стабильности лекарственного препарата продолжается после его регистрации. Программа продолжения испытаний должна обеспечивать выявление любых изменений стабильности (например, изменение количества продуктов деградации или изменение скорости растворения), связанных с изменением системы упаковки (укупорки), в

которой лекарственный препарат реализуется, наблюдение за стабильностью лекарственного препарата на протяжении срока годности (срока хранения) и подтверждать, что все дальнейшие серии лекарственного препарата будут соответствовать спецификации при соблюдении условий хранения, указанных в маркировке.

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 не предусматривается необходимость таких исследований, то единичного исследования при продолжении испытаний стабильности может быть достаточно. Такие же исследования проводятся и для полупродуктов, которые хранятся и используются на протяжении длительного периода.

3.53. Программа продолжения испытаний на стабильность должна быть описана в протоколе и результаты должны быть представлены в официальном отчете.

Протокол программы продолжения испытаний на стабильность должен охватывать весь срок хранения и включать следующие параметры, (но не ограничиваться только ими):

- i) размеры серий и их номера для каждой дозировки, если применимо;
- ii) соответствующие физические, химические и биологические методы исследования;
- iii) критерии приемлемости;
- iv) ссылки на методы исследования;
- v) описание системы упаковки (укупорки);
- vi) частоту испытаний;
- vii) описание условий испытаний (стандартные условия для долгосрочных испытаний, как описано в настоящих Требованиях, и

согласующиеся с указаниями по условиям хранения в маркировке лекарственного препарата);

viii) другие подходящие параметры, специфичные для лекарственного препарата.

Протокол программы продолжения испытаний на стабильность может отличаться от первоначального, представленного в регистрационном досье, если это обоснованно и отражено в протоколе.

3.54. Количество серий и частота испытаний должны обеспечивать получение достаточного количества данных, необходимых для анализа. Если не обосновано другое, 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 величин и матричное планирование, если это научно обосновано в протоколе.

3.55. В определенных случаях в программу продолжения испытаний на стабильность следует включать дополнительные серии. Например, текущие исследования стабильности необходимо проводить, если происходит «значительное изменение» или значимое отклонение в процессе производства или в системе упаковки. Любая доработка, переработка, возврат должны быть рассмотрены. Дополнительно следует руководствоваться разделом 9.

3.56. Любые результаты испытаний, не соответствующие спецификации, или нетипичные тенденции должны быть изучены. Любое подтвержденное «значительное изменение», результаты испытаний, не соответствующие спецификации, или нетипичные тенденции должны быть немедленно сообщены производителю лекарственного препарата. Возможные воздействия на серии при продаже должны рассматриваться при

консультации с соответствующим производителем и уполномоченным органом государства-члена союза.

Полученные данные и предварительные выводы по программе, должны быть проанализированы, записаны и сохранены.

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

Общие положения

4.1. Испытания на фотостабильность должны быть неотъемлемой частью стрессовых испытаний новых АФС и лекарственных препаратов.

4.2. Для доказательства того, что воздействие света не приводит к недопустимым изменениям, следует оценить свойства фотостабильности, присущие новым АФС и лекарственным препаратам. Как правило, испытания на фотостабильность проводят на одной серии продукции, отобранной в соответствии с указаниями пп. 2.9, 2.10. 3.3, 3.4. Такие исследования необходимо повторять, если были внесены определенные изменения (например, в состав, упаковку). Необходимость повторения таких исследований зависит от свойств фотостабильности, определенных на момент первой подачи заявления на регистрацию, и от категории внесенного изменения.

В 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 в условиях их применения, а также тех заявлений на регистрацию, на которые не распространяется положения разделов 2 и 3. Могут быть использованы альтернативные подходы при условии предоставления научного обоснования.

4.3. Рекомендуется применять системный подход к испытаниям фотостабильности, который охватывает, если целесообразно, следующие этапы:

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

Объем испытаний АФС или лекарственного препарата должен быть установлен путем оценки того, наблюдается или нет допустимое изменение по окончании испытания под воздействием света, как описано в приложении 4.

Примечание – Допустимое изменение – это изменение в пределах, обоснованных заявителем.

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

Источники света

4.5. Для испытаний 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 испытания 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. ID65 является эквивалентным стандартом для отраженного дневного освещения внутри помещения. Источник света, значительная часть излучения которого находится в области менее 320 нм, может быть оснащен соответствующим фильтром или фильтрами для устранения этого излучения.

Вариант 2

В этом варианте один и тот же образец следует подвергнуть воздействию излучения:

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

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

Образцы могут подвергаться воздействию света 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 находящихся в темноте средств контроля используют защищенные образцы (например, образцы, завернутые в алюминиевую фольгу), то их следует размещать рядом с образцом, исследуемым на фотостабильность.

Испытания на фотостабильность активной фармацевтической субстанции

4.7. Испытания АФС на фотостабильность должны состоять из двух частей: исследований при принудительной деградации и подтверждающих испытаний.

Целью испытаний при принудительной деградации является оценка общей фоточувствительности АФС для разработки метода и (или) выяснения пути деградации. Для валидации аналитических методик, применяемых при этих испытаниях, может быть использована сама 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 воздействия света и завершить исследования, если наблюдается значительная деградация. Для светостойчивых веществ исследования могут быть завершены после получения подходящего уровня воздействия. Планирование таких экспериментов осуществляется по

усмотрению заявителя, но используемые уровни воздействия 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 методов. Если на практике было доказано, что эти продукты деградации не образуются при подтверждающих испытаниях, 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).

Как правило, на этапе разработки испытаниям подвергается только, одна серия АФС, а затем характеристики фотостабильности должны быть подтверждены на одной серии, выбранной в соответствии с разделами 2 и 3, если АФС является явно устойчивой или неустойчивой к воздействию света. Если результаты подтверждающих исследований неоднозначны, то должны быть проведены испытания не менее чем на двух дополнительных сериях. Образцы должны быть выбраны в соответствии с требованиями разделов 2 и 3.

Представление образцов

4.9. Необходимо гарантировать, что учтены физические свойства испытуемых образцов. Должны быть приняты необходимые меры, такие как охлаждение и (или) помещение образцов в герметичные контейнеры, чтобы свести к минимуму эффекты, обусловленные изменениями физического состояния, такими как сублимация, испарение или плавление. Должны быть предприняты все меры предосторожности, которые необходимы для

сведения к минимуму помех, препятствующих воздействию света на испытуемые образцы. Также следует учесть и оценить возможные взаимодействия между образцами и материалами упаковок или материалами, используемыми для общей защиты образцов, если они имеют отношение к проводимым испытаниям.

4.10. Прямое требование для образцов твердых АФС состоит в том, что необходимо отобрать соответствующее количество образца, поместить в подходящую стеклянную или пластмассовую чашку и (при необходимости) накрыть подходящей прозрачной крышкой. Твердые АФС следует распределить в контейнере слоем, толщина которого, как правило, не превышает 3 мм. Жидкие АФС следует испытывать в химически нейтральных и прозрачных контейнерах.

Анализ образцов

4.11. По окончании воздействия света необходимо исследовать образцы на наличие любых изменений 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 образцов твердых АФС отбор проб должен обеспечивать использование в отдельных испытаниях репрезентативных образцов. Такой подход при отборе проб применяют и к другим веществам, которые могут быть неоднородны после воздействия света. Для этого, например, проводят гомогенизацию всего образца. Следует проводить анализ подвергнутых воздействию света образцов одновременно с анализом всех защищенных образцов, которые были использованы в качестве средств контроля, находящихся в темноте (если они использовались при испытании).

Оценка результатов

4.13. Исследования при принудительной деградации должны быть спланированы таким образом, чтобы обеспечить необходимую информацию для разработки и валидации методов испытаний, используемых для подтверждающих исследований. Методы испытаний должны обеспечивать деградацию и обнаружение продуктов фотолиза, появляющихся во время подтверждающих исследований. При оценке результатов этих исследований важно осознавать, что они являются частью стрессовых испытаний и, следовательно, не предназначены для установления качественных и количественных пределов изменений.

4.14. Подтверждающие исследования должны определять меры предосторожности, требуемые при производстве или приготовлении лекарственного препарата, а также необходимость использования устойчивой к воздействию света упаковки. При оценке результатов подтверждающих исследований в отношении того, является ли изменение вследствие воздействия света приемлемым, важно учитывать результаты других надлежащих исследований стабильности, чтобы гарантировать качество АФС в обоснованных пределах во время ее использования.

Исследование фотостабильности лекарственного препарата

4.15. Как правило, исследования фотостабильности лекарственного препарата следует проводить последовательно, начиная с испытаний образца, полностью находящегося под воздействием света, и переходя (при необходимости) к испытаниям лекарственного препарата в первичной упаковке, а затем во вторичной упаковке. Испытания должны проводиться до тех пор, пока не будут получены результаты, доказывающие, что лекарственный препарат адекватно защищен от воздействия света.

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

4.16. Обычно, на этапе разработки испытаниям подвергается только одна серия лекарственного препарата, а затем свойства фотостабильности должны быть подтверждены еще на одной серии, выбранной в соответствии с разделом 3, если лекарственный препарат является явно устойчивым или неустойчивым к воздействию света. Если результаты подтверждающих исследований неоднозначны, то должны быть проведены испытания не менее чем на двух дополнительных сериях.

4.17. Если показано, что первичная упаковка, такая как алюминиевые тубы или банки, полностью непроницаема для света, испытания, как правило, следует проводить только в отношении лекарственного препарата, находящегося под прямым воздействием света.

4.18. Для подтверждения фотостабильности при применении целесообразно испытывать определенные лекарственные формы, такие, как инфузионные растворы, кремы для применения в дерматологии и др. Устанавливаемый заявителем объем таких испытаний должен зависеть от инструкции по применению и листка-вкладыша и находиться с ними во взаимосвязи.

Используемые методики испытаний должны быть валидированы надлежащим образом.

Представление образцов

4.19. Необходимо гарантировать, что учтены физические свойства испытуемых образцов. Должны быть приняты необходимые меры, такие, например, как охлаждение и (или) помещение образцов в герметичные контейнеры, чтобы свести к минимуму эффекты, обусловленные изменениями физического состояния, такими как сублимация, испарение или плавление. Должны быть приняты необходимые меры предосторожности

для сведения к минимуму помех, препятствующих облучению испытуемых образцов. Следует учесть и оценить также возможные взаимодействия между образцами и любым материалом, используемым для контейнеров или для общей защиты образца, если они имеют отношение к проводимым испытаниям.

4.20. Если это выполнимо, образцы лекарственного препарата без первичной упаковки следует испытывать в таких же условиях, как и образцы АФС. Образцы следует располагать таким способом, чтобы обеспечить максимальную площадь для воздействия источника света. Например, таблетки, капсулы и др. должны быть размещены в один слой.

Если прямое воздействие света на лекарственный препарат не применимо (например, вследствие окисления лекарственного препарата), образец следует поместить в подходящий защитный инертный прозрачный контейнер (например, кварцевый).

Если необходимо проводить испытание лекарственного препарата в первичной или вторичной упаковке, образцы следует помещать горизонтально или в поперечном направлении по отношению к источнику света, что обеспечивает равномерное воздействие света на образцы. При испытании контейнеров большого объема (например, упаковок, подлежащих впоследствии разделению) может потребоваться некоторая корректировка условий испытаний.

Анализ образцов

4.21. По окончании воздействия света необходимо исследовать образцы на наличие любых изменений физических свойств, например, внешнего вида, прозрачности или цвета раствора, растворения (распадаемости) для таких лекарственных форм, как капсулы и т.п. Также следует провести количественное определение АФС и определение продуктов деградации с помощью валидированного соответствующим

образом метода в отношении продуктов, образования которых можно ожидать в результате процесса фотохимической деградации.

4.22. Отбор проб образцов порошков должен обеспечивать использование в отдельных испытаниях репрезентативных порций. В случае твердых лекарственных форм для приема внутрь испытание следует проводить для подходящего количества образцов, например, для 20 таблеток или капсул. Подобные подходы при отборе проб применяют и к другим образцам, которые могут быть неоднородны после воздействия света. Для этого, например, проводят гомогенизацию или растворение всего образца (например, кремов, мазей, суспензий и т.д.). Анализ подвергнутых воздействию света образцов следует проводить одновременно с анализом любых защищенных от света образцов, которые были использованы в качестве средств контроля, находящихся в темноте (если они использовались при испытании).

Оценка результатов

4.23. В зависимости от степени изменения могут понадобиться специальное покрытие или упаковка, позволяющие ослабить воздействие света. При оценке результатов подтверждающих исследований в отношении того, является ли изменение вследствие воздействия света приемлемым, важно учитывать результаты других надлежащим образом проведенных исследований стабильности, чтобы гарантировать качество лекарственного препарата в соответствии со спецификацией в течение срока хранения.

5. Испытания на стабильность 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 по стабильности АФС, может быть сокращен объем необходимых для регистрации данных.

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

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

Общие положения

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

Для АФС, не описанных в фармакопейных статьях Фармакопеи Евразийского экономического союза (далее – Фармакопея ЕАЭС), фармакопей государств-членов союза, Европейской Фармакопеи, требуются исследования стабильности.

Для АФС, описанных в фармакопейных статьях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств-членов союза, Европейской фармакопеи, для которых указаны продукты деградации и установлены соответствующие пределы содержания, но не определен период до проведения повторных испытаний, приемлемы два варианта:

i) заявитель должен указать, что АФС должна соответствовать фармакопейной статье непосредственно перед производством лекарственного препарата. В этом случае не требуется проведение

исследований стабильности при условии, что доказана пригодность фармакопейной статьи для АФС конкретного производителя;

ii) заявитель должен установить период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) на основании результатов долгосрочных испытаний на стабильность.

Стрессовые испытания

5.3. Стрессовые испытания АФС могут помочь идентифицировать вероятные продукты деградации, что, в свою очередь, позволяет установить пути деградации и свойственную молекуле стабильность, а также валидировать аналитические методики, используемые для оценки стабильности.

Для АФС могут быть применены следующие подходы:

i) если АФС описана в фармакопейных статьях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств-членов союза, Европейской фармакопеи и полностью соответствует установленным в ней критериям приемлемости, не требуется приводить данные о продуктах деградации, если они перечислены в соответствующих разделах этих статей;

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

- 1) если имеются опубликованные в научной литературе данные, то можно их предоставить в качестве обоснования путей деградации;
- 2) если такие данные в научной литературе (включая официальные фармакопеи) отсутствуют, необходимо провести стрессовые испытания. Результаты этих исследований будут составлять неотъемлемую часть информации, предоставляемой уполномоченному органу государства-члена союза.

5.4. Стрессовые испытания, по возможности, следует проводить на одной серии АФС. Они должны включать исследование влияния на АФС температуры при ее последовательных повышении на 10 °С выше температуры ускоренных испытаний (например, 50 °С, 60 °С т. д.) и влажности, если это целесообразно (например, относительной влажности 75 % и выше), а также окисления и фотолиза. Если АФС находится в виде раствора или суспензии, в ходе испытаний следует также определить ее способность к гидролизу в широком диапазоне рН. Неотъемлемой частью стрессовых испытаний должны быть испытания фотостабильности. Стандартные условия испытаний фотостабильности приведены в разделе 4.

5.5. Изучение продуктов деградации в стрессовых условиях проводится для установления путей деградации, а также для разработки и валидации соответствующих аналитических методик. Однако эти исследования относительно определенных продуктов деградации могут быть необязательны, если показано, что такие продукты деградации не образуются в условиях ускоренных или долгосрочных испытаний.

Выбор серий

5.6. При выборе серий допустимы два варианта:

- i) необходимо предоставить информацию по изучению стабильности, основанную на результатах ускоренных и долгосрочных испытаний, по крайней мере, двух промышленных серий, изготовленных с помощью такого же способа производства (того же пути синтеза) и процедуры, которые описаны в соответствующей части регистрационного досье. На момент подачи заявки на регистрацию продолжительность долгосрочных и ускоренных испытаний должна составлять как минимум шесть месяцев;
- ii) необходимо предоставить информацию по изучению стабильности, основанную на результатах ускоренных и долгосрочных испытаний, по крайней мере, трех опытно-промышленных серий, изготовленных с

помощью такого же способа производства (того же пути синтеза) и процедуры, которые описаны в соответствующей части регистрационного досье. На момент подачи заявки продолжительность долгосрочных и ускоренных испытаний должна составлять как минимум шесть месяцев.

Система упаковки (укупорки)

5.7. Исследования стабильности следует проводить с использованием АФС, упакованной с помощью системы упаковки (укупорки), которая идентична системе, предложенной для хранения и продаж, или моделирует её.

Спецификация

5.8. Исследования стабильности должны охватывать те характеристики АФС, которые подвержены изменениям во время хранения и могут влиять на качество, безопасность и (или) эффективность. По возможности, следует проводить испытания относительно физических, химических, биологических и микробиологических свойств. Необходимо применять валидированные методики испытаний, позволяющие характеризовать стабильность.

5.9. Критерии приемлемости – это числовые пределы, диапазоны и другие критерии для конкретных испытаний. Они должны включать верхние пределы содержания отдельных примесей и продуктов разложения, а также пределы их суммарного содержания, установленные требованиями по безопасности и (или) эффективности. Для АФС, описанных в фармакопейных статьях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств-членов союза, Европейской фармакопеи, испытания следует проводить согласно статье или с помощью метода, который валидирован в сравнении с фармакопейным методом. Следует предоставить обоснование того, что достаточно контролируются все возможные примеси (примеси и продукты деградации, образующиеся в ходе процесса).

Частота испытаний

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

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. Выбранные условия исследований и продолжительность исследований должны соответствовать условиям и продолжительности хранения, транспортирования и дальнейшего применения.

5.12. На момент подачи заявки на регистрацию продолжительность долгосрочных испытаний для вариантов i) и ii) (см. п. 5.6) должна составлять, как минимум, шесть месяцев. Испытания следует продолжать в течение времени, достаточного для того, чтобы охватить предложенный период до проведения повторных испытаний. Дополнительные данные, собранные во время проведения экспертизы регистрационного досье, должны быть предоставлены в уполномоченный орган государства-члена союза.

Данные ускоренных испытаний и, при необходимости, промежуточных испытаний могут быть использованы для оценки влияния кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке (которые могут возникнуть, например, при транспортировке).

Условия хранения при долгосрочных, ускоренных, а также промежуточных испытаниях (при необходимости) для АФС подробно описаны в таблицах 5.1 – 5.3.

5.13. Условия испытаний «Общий случай», приведенные в таблице 5.1, используют в том случае, если к АФС не применяются условия, приведенные в таблицах 5.2 и 5.3.

Могут применяться и другие условия испытаний, если это обосновано.

Таблица 5.1 – Условия испытаний «Общий случай»

Испытания	Условия испытаний (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность испытания стабильности на момент подачи документов на регистрацию,
Долгосрочные ¹⁾	(25 ± 2) °C и (60 ± 5) % или (30 ± 2) °C и (65 ± 5) % или (30 ± 2) °C и (75 ± 5) %	6 (для вариантов i) и ii) (см. п. 5.6)
Промежуточные ²⁾	(30 ± 2) °C и (65 ± 5) %	6
Ускоренные	(40 ± 2) °C и (75 ± 5) %	6

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

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

5.14. Если в течение шести месяцев ускоренных испытаний наблюдается «значительное изменение» в любой момент времени, то должны проводиться дополнительно промежуточные испытания в рекомендованных условиях испытаний. Результаты должны оцениваться по отношению к критерию «значительное изменение» (это применимо в том случае, если долгосрочные испытания проводятся при температуре (25 ± 2) °C и относительной влажности (60 ± 5) %), и включать все долгосрочные испытания. В документах для регистрации должны быть данные промежуточных испытаний, полученные как минимум в течение шести месяцев из 12 месяцев общей продолжительности исследований.

5.15. АФС, подлежащие хранению в холодильнике.

Условия испытаний АФС, подлежащих хранению в холодильнике, при долгосрочных и ускоренных испытаниях, 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 при ускоренных испытаниях в период с третьего по шестой месяц наблюдается «значительное изменение», предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) должен основываться на данных долгосрочных испытаний, полученных в реальном времени.

Таблица 5.2 – Условия испытаний АФС, подлежащие хранению в холодильнике

Испытания	Условия испытаний (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность испытания стабильности на момент подачи документов на регистрацию, месяцы
Долгосрочные	$(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$	6 (для вариантов i) и ii) (см. п. 5.6)
Ускоренные ¹⁾	$(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(60 \pm 5) \%$ или $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(65 \pm 5) \%$ или $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(75 \pm 5) \%$	6

¹⁾ Выбор условий для ускоренных испытаний основан на оценке рисков. Испытания при неблагоприятных условиях могут быть альтернативой испытанию 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 $(65 \pm 5) \%$.

Если при ускоренных испытаниях «значительное изменение» наблюдается в течение первых трех месяцев, то следует всесторонне исследовать влияние кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке (которые могут возникнуть, например, при транспортировке). Это исследование можно подтвердить (если это целесообразно) дополнительными исследованиями одной серии АФС в течение трех месяцев, но с большей частотой проведения испытаний, чем обычно. Считается, что нет необходимости продолжать ускоренные испытания АФС в течение шести месяцев, если в течение первых трех месяцев произошло «значительное изменение».

5.16. АФС, подлежащие хранению в морозильной камере.

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

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

Испытания	Условия испытаний (температура)	Минимальная продолжительность испытания стабильности на момент подачи документов на регистрацию, месяцы
Долгосрочные	$(-20 \pm 5) ^\circ\text{C}$	6 (для вариантов i) и ii) (см. п. 5.6)

Для АФС, подлежащих хранению в морозильной камере, период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) устанавливаются на основании данных долгосрочных испытаний, полученных в реальном времени. Поскольку отсутствуют условия для проведения ускоренных испытаний таких АФС, необходимо провести исследование относительно одной серии при повышенной температуре (например, $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ или $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$) в течение соответствующего периода времени, чтобы учесть влияние кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке (например, при транспортировке АФС).

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

Программу испытания стабильности АФС, подлежащие хранению при температуре ниже минус $20 ^\circ\text{C}$, составляют в индивидуальном порядке.

Обязательство по дальнейшему изучению стабильности

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

Оценка данных

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

Указания по маркировке

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

Продолжение испытаний стабильности после регистрации

5.21. Продолжение испытаний стабильности проводится в соответствии с пп. 2.42 – 2.46.

6. Испытания на стабильность лекарственных препаратов, изготовленных из существующих активных фармацевтических субстанций

Общие положения

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

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

Выбор серий

6.2. На момент подачи заявления на регистрацию необходимо предоставить 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) относительно обычных лекарственных форм (например, твердые лекарственные формы с стандартным (немедленным) высвобождением, растворы) и АФС, о которых известно, что они стабильны, допускается предоставление информации о стабильности по меньшей мере для двух первичных опытно-промышленных серий;

ii) относительно обычных лекарственных форм или АФС, о которых известно, что они нестабильны, необходимо предоставить информацию о

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

Производство первичных серий должно моделировать производство промышленных серий и обеспечивать получение продукции такого же качества и соответствовать той же спецификации, что и серии, поступающие на рынок. Серии лекарственного препарата, если возможно, необходимо производить с использованием разных серий АФС.

Исследование стабильности должно быть представлено для каждой индивидуальной дозировки лекарственной формы, типа и размера упаковки лекарственного препарата, за исключением случаев, когда применяют выбор крайних значений или матричное планирование.

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 испытаний

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, реализации и последующего

применения с учетом климатических условий местности, для продажи в которой предназначен лекарственный препарат.

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

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

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

6.10. На момент подачи заявки на регистрацию продолжительность долгосрочных испытаний должна составлять как минимум шесть месяцев для варианта i) или 12 месяцев для варианта ii) (см. п. 6.2). Испытания следует продолжать в течение времени, достаточного для того, чтобы охватить предложенный срок годности (срок хранения). Дополнительные данные, собранные в течение периода регистрации, должны быть представлены уполномоченному органу государства-члена союза.

Данные, полученные при ускоренных и, если необходимо, при промежуточных испытаниях, могут быть использованы для оценки кратковременных отклонений от указанных в маркировке условий хранения (это может произойти при транспортировке).

Условия хранения лекарственных препаратов при долгосрочных, ускоренных и, если необходимо, промежуточных испытаниях приведены в таблицах 6.1 – 6.5.

Таблица 6.1 – Условия испытаний «Общий случай»

Испытания	Условия испытаний (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность испытания стабильности на момент подачи документов на регистрацию, месяцы
Долгосрочные ¹⁾	(25 ± 2) °C и (60 ± 5) % или (30 ± 2) °C и (65 ± 5) % или (30 ± 2) °C и (75 ± 5) %	6 (вариант i) (см. 5.6) 12 (вариант ii) (см. 5.6)
Промежуточные ²⁾	(30 ± 2) °C и (65 ± 5) %	6
Ускоренные	(40 ± 2) °C и (75 ± 5) %	6

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

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

6.11. Условия испытаний «Общий случай», 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 в течение шести месяцев ускоренных испытаний происходит «значительное изменение» в любой момент времени, то должны проводиться дополнительно промежуточные испытания в рекомендованных условиях испытаний. Результаты должны оцениваться по отношению к критерию «значительное изменение» (это применимо в том случае, если долгосрочные испытания проводятся при температуре (25 ± 2) °C и относительной влажности (60 ± 5) %), и включать все исследования долгосрочных испытаний. В документах для регистрации должны быть данные

промежуточных испытаний, полученные минимум за шесть месяцев из 12 месяцев общей продолжительности исследований.

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 воды дополнительно к оценке физической, химической, биологической и микробиологической стабильности. Эта оценка должна проводиться в условиях низкой относительной влажности, как описано в таблице 6.2. Нужно продемонстрировать, что лекарственный препарат на водной основе, хранящийся в полупроницаемых контейнерах, может выдерживать условия с низкой относительной влажностью.

Могут быть разработаны и описаны другие сопоставимые подходы для лекарственных препаратов на основе неводных растворителей.

6.15. Лекарственные препараты, соответствующие спецификации после проведения долгосрочных и ускоренных испытаний в условиях, описанных в таблице 6.2, демонстрируют целостность полупроницаемой упаковки.

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

Испытания	Условия испытаний (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность испытания стабильности на момент подачи документов на регистрацию,
Долгосрочные 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)
Промежуточные	(30 ± 2) °C, (35 ± 5) %	6
Ускоренные	(40 ± 2) °C, не более 25 %	6

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

6.16. Если в условиях ускоренных испытаний в течение шести месяцев хранения наблюдается «значительное изменение», не связанное с потерей воды, следует провести дополнительные промежуточные испытания (в условиях, описанных в п. 6.10) с целью оценки влияния температуры $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

6.17. Если при ускоренных испытаниях в течение шести месяцев хранения наблюдается «значительное изменение» только по показателю «потеря воды» в лекарственном препарате, то нет необходимости проводить промежуточные испытания. В этом случае должны быть предоставлены данные, показывающие, что в данном лекарственном препарате нет «значительного изменения» по показателю «потеря воды» в течение предполагаемого срока годности (срока хранения) при температуре $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(40 \pm 5) \%$ или при температуре $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(35 \pm 5) \%$.

6.18. Если при ускоренных испытаниях наблюдается «значительное изменение» по показателю «потеря воды» и другого показателя, а долгосрочные испытания проводятся при температуре $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(40 \pm 5) \%$, то необходимо провести дополнительно промежуточные испытания, для оценки температурного эффекта при $30 ^\circ\text{C}$ и относительной влажности (65 ± 5) .

6.19. Потеря воды на 5 % от начального ее содержания считается «значительным изменением» для лекарственного препарата, упакованного в полупроницаемый контейнер и хранящегося три месяца при температуре $40 ^\circ\text{C}$ 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 воды на 5 % или более при хранении в течение трех месяцев при температуре $40 ^\circ\text{C}$ 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 воды при низкой влажности. Этого можно достичь путем экспериментального определения коэффициента проницаемости системы упаковки (укупорки), или, как описано в примере ниже, используя расчетный коэффициент потери воды 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 воды

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

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

Таблица 6.3 – Определение коэффициента потери воды

Альтернативная относительная влажность	Референтная низкая относительная влажность	Коэффициенты потери воды при заданной температуре
--	--	---

60 %	25 %	1,9
60 %	40 %	1,5
65 %	35 %	1,9
75 %	25 %	3,0

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

6.22. Лекарственные препараты, подлежащие хранению в холодильнике.

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

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

Испытания	Условия испытаний (температура и влажность)	Минимальная продолжительность испытания стабильности на момент подачи документов на регистрацию, месяцы
Долгосрочные	$(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$	6 (вариант i) (см. п. 6.2) 12 (вариант ii) (см. п. 6.2)
Ускоренные ¹⁾	$(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(60 \pm 5) \%$ или $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(65 \pm 5) \%$ или $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(75 \pm 5) \%$	6

¹⁾ Выбор условий для ускоренных испытаний основан на оценке рисков. Испытания в неблагоприятных условиях могут быть альтернативой испытанию 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 $(65 \pm 5) \%$.

Если лекарственный препарат упакован в полупроницаемый контейнер, то необходимо предоставить информацию о потере воды.

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

Если «значительное изменение» наблюдается в течение первых трех месяцев ускоренных испытаний, то необходимо рассмотреть воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке, например, при транспортировке. Если необходимо, рассмотрение данного вопроса должно быть подтверждено дальнейшими исследованиями одной серии лекарственного препарата продолжительностью менее трех месяцев, но с проведением испытаний чаще, чем обычно. Считается ненужным продолжать испытание стабильности лекарственного препарата в течение всех шести месяцев, если «значительное изменение» произошло в первые три месяца ускоренных испытаний 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 испытаний приведены в таблице 6.5.

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

Испытания	Условия испытаний (температура)	Минимальная продолжительность испытания стабильности на момент подачи документов на регистрацию, месяцы
Долгосрочные	$(-20 \pm 5) ^\circ\text{C}$	6 (вариант i) (см. 6.2) 12 (вариант ii) (см. 6.2)

Для лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, установление срока годности (срока хранения) должно основываться на данных, полученных в условиях долгосрочных испытаний. В этом случае отсутствуют ускоренные испытания, и для оценки последствий кратковременных отклонений условий хранения от условий, указанных в маркировке (например, при транспортировке), анализируют одну серию в условиях повышенной температуры (например, $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ или $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ или $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$) в течение подходящего периода.

6.25. Лекарственные препараты, подлежащие хранению при температуре ниже минус 20 °С.

Испытания лекарственных препаратов, подлежащих хранению при температуре ниже минус 20 °С, нужно рассматривать в индивидуальном порядке.

Обязательство по дальнейшему изучению 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.

Указания по маркировке

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 испытаний на стабильность после регистрации

6.30. Требования приведены в пп. 3.51 – 3.56.

7. Математическое планирование испытания стабильности.
Выбор крайних значений и матричное планирование для изучения
стабильности новых лекарственных препаратов

Общие сведения

7.1. В настоящем разделе содержатся рекомендации по применению выбора крайних значений и матричного планирования 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 значений и матричное планирование. В нем определены специальные принципы относительно случаев, когда можно применять выбор крайних значений и матричное планирование. Представленные примеры планов носят иллюстративный характер и не должны рассматриваться как единственно возможные или наиболее подходящие для всех случаев.

Общие принципы

7.2. План полных исследований предусматривает испытания образцов по каждому из предусмотренных факторов в каждой точке контроля. План сокращенных исследований предусматривает испытания 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 до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения).

Перед обоснованием плана сокращенных исследований необходимо оценить и подтвердить определенные предположения. Следует учесть потенциальный риск – установить меньший период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), чем они могли бы быть установлены при проведении полных исследований, вследствие меньшего количества собранных данных.

7.3. Во время испытаний по плану сокращенных исследований может быть рассмотрена возможность перехода к плану полных исследований или к плану менее сокращенных исследований, если приведено соответствующее обоснование и соблюдены принципы составления планов полных и сокращенных исследований. Однако при применении статистического

анализа следует внести надлежащие корректировки, чтобы учесть увеличение размера выборки в результате такого перехода. Как только происходит изменение плана исследований стабильности, в оставшихся точках контроля необходимо проводить испытания по плану полных или менее сокращенных исследований.

Применимость планов сокращенных исследований

7.4. Планы сокращенных исследований могут применяться при официальных исследованиях стабильности большинства типов лекарственных препаратов, хотя для некоторых сложных систем доставки лекарственного препарата с большим количеством потенциальных взаимодействий «лекарственное средство – устройство доставки» должно быть представлено дополнительное обоснование. При исследованиях АФС матричное планирование имеет ограниченную пользу, а группирование вообще не применимо.

Использование выбора крайних значений и матричного планирования зависит от обстоятельств, которые подробно рассмотрены ниже. Применение любого плана сокращенных исследований должно быть обосновано. В определенных случаях достаточным обоснованием являются условия, описанные в настоящем разделе, в то время как в других случаях должно быть приведено дополнительное обоснование. Вид и уровень обоснования в каждом из этих случаев будут зависеть от имеющихся данных, дополнительно подтверждающих стабильность. Если применяется матричное планирование, следует учесть вариабельность данных и стабильность лекарственного препарата, установленную при помощи таких дополнительных данных.

7.5. Выбор крайних значений и матричное планирование – это планы сокращенных исследований, основанные на разных принципах. Следовательно, совместному применению выбора крайних значений и

матричного планирования в одном плане, должен предшествовать серьезный анализ и научное обоснование.

Выбор крайних значений

7.6. Выбор крайних значений (согласно определению, приведенному в разделе 1), предусматривает составление плана исследований стабильности таким образом, что испытывают образцы только с крайними значениями в ряду определенного фактора (например, дозировки, размера упаковки и (или) наполнения) во всех тех точках контроля, что и при проведении полных исследований. План предполагает, что стабильность образцов с промежуточными значениями в ряду определенного фактора приравнивается к стабильности образцов с крайними значениями.

Применение плана, предусматривающего выбор крайних значений, считается нецелесообразным, если нельзя показать, что значения дозировки или размеры упаковки и (или) объемы наполнения, выбранные для испытаний, являются действительно крайними.

Факторы выбора крайних значений

7.7. Факторы выбора крайних значений – это переменные факторы (например, дозировка, размер упаковки и (или) объем наполнения), влияние которых на стабильность лекарственного препарата должно быть оценено согласно плану исследований.

Дозировка

7.8. Выбор крайних значений может применяться при исследованиях лекарственных препаратов с разной дозировкой, но имеющих одинаковый или очень сходный состав.

Примерами могут служить:

- i) капсулы с разной дозировкой, изготовленные путем заполнения оболочек одной и той же смесью порошков, содержимое которых имеет разную массу;
- ii) таблетки с разной дозировкой, изготовленные путем прессования разных количеств одного и того же гранулята;
- iii) растворы для приема внутрь с разной дозировкой, состав которых незначительно отличается только использованными вспомогательными веществами (например, красителями, ароматизаторами) и др.

При наличии обоснования выбор крайних значений можно применять при исследованиях лекарственных препаратов с разной дозировкой, в составе которых изменяется соотношение количества АФС и вспомогательных веществ. Такое обоснование может включать демонстрацию сравнимых профилей стабильности, полученных для серий лекарственного препарата с разными значениями дозировки, которые использовали для клинических испытаний и при фармацевтической разработке.

Как правило, выбор крайних значений не следует применять в случае использования разных вспомогательных веществ в лекарственных препаратах с разной дозировкой.

Размеры системы упаковки (укупорки) и (или) объемы наполнения

7.9. Выбор крайних значений можно применять при исследованиях, в которых испытания проводятся для одной и той же системы упаковки (укупорки), при условии: если один фактор (размер контейнера или объем наполнения) варьирует, а второй остается неизменным. При рассмотрении применения выбора крайних значений, когда размер и объем наполнения контейнера варьируют, нельзя утверждать, что максимальный и минимальный размеры контейнера являются крайними значениями фактора для всех конфигураций упаковки. Необходимо, чтобы предельные значения факторов были выбраны путем сравнения различных факторов системы

упаковки (укупорки), которые могут оказать влияние на стабильность лекарственного препарата. К таким факторам в зависимости от ситуации относятся: толщина стенок контейнера, геометрия укупорочного элемента, отношение площади поверхности к объему, отношение свободного пространства к объему, проницаемость для водяных паров или кислорода в расчете на единицу лекарственной формы или на объем наполнения единицы продукции.

При наличии обоснования выбор крайних значений может применяться при исследованиях лекарственных препаратов с одинаковой упаковкой, но разными укупорочными элементами. Обоснование может заключаться в рассмотрении относительной проницаемости систем упаковки (укупорки), которые подлежат выбору крайних значений.

Анализ плана и потенциальные риски

7.10. Если после начала исследований лекарственный препарат с одним из предельных значений фактора больше не планируется для размещения на рынке, исследования по плану продолжают, чтобы подтвердить стабильность лекарственных препаратов с промежуточными значениями этого фактора. Следует взять обязательство продолжать исследования стабильности относительно зарегистрированных лекарственных препаратов с крайними значениями этого фактора.

7.11. До начала исследований по плану, предусматривающему выбор крайних значений, следует оценить, какие последствия это будет иметь для установления срока годности (срока хранения). Если будет установлено, что стабильность лекарственных препаратов с крайними значениями фактора различна, то срок годности (срок хранения) для лекарственных препаратов с промежуточными значениями фактора не должен превышать срока годности (срока хранения) наименее стабильного лекарственного препарата с крайними значением фактора.

Пример плана

7.12. В таблице 7.1 приведен пример плана, предусматривающего выбор крайних значений. Он касается лекарственного препарата с тремя значениями дозировки (50, 75 и 100 мг) и контейнерами трех размеров (15, 100 и 500 мл). В данном примере должно быть показано, что контейнеры из полиэтилена высокой плотности вместимостью 15 и 500 мл действительно представляют крайние значения фактора. Серии для каждой выбранной комбинации должны пройти испытания в каждой точке контроля, как предусмотрено в плане полных исследований.

Таблица 7.1 – Пример плана, предусматривающего выбор крайних значений

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									
	500	T	T	T				T	T	T
T – образец, подлежащий испытаниям										

Матричное планирование

7.13 Матричное планирование (согласно определению, приведенному в разделе 1) – это разработка плана исследований стабильности таким образом, что в определенной точке контроля отбирают и испытывают только часть общего количества возможных образцов для всех комбинаций значений факторов. В следующей точке контроля следует испытывать другой комплект образцов из общего количества для всех комбинаций значений факторов. План предполагает, что стабильность испытанных образцов приравнивается к стабильности всех образцов в данный момент времени. Должны быть указаны отличия в образцах для одного и того же лекарственного препарата, например, отличия, связанные с разными сериями, разной дозировкой, разным размером системы упаковки

(укупорки) одинакового типа и, возможно, в некоторых случаях с разными системами упаковки (укупорки).

Если стабильность лекарственного препарата зависит от вторичной упаковки, то матричное планирование можно осуществлять параллельно для всех систем упаковки (укупорки).

Каждое условие хранения должно подвергаться обработке отдельно по своему собственному плану, предусматривающему использование матриц. Матричное планирование не следует применять для всех испытуемых факторов. Однако при наличии обоснования для различных испытуемых факторов могут применяться альтернативные планы, предусматривающие использование матриц.

Факторы матриц

7.14. Матричное планирование может применяться при исследованиях лекарственных препаратов с разной дозировкой, но одинаковым или очень сходным составом.

Примерами могут служить:

- i) капсулы с разной дозировкой, изготовленные путем заполнения оболочек одной и той же смесью порошков, содержимое которых имеет разную массу;
- ii) таблетки с разной дозировкой, изготовленные путем прессования разных количеств одного и того же гранулята;
- iii) растворы для приема внутрь с разной дозировкой, состав которых незначительно отличается только использованными вспомогательными веществами (например, красителями, ароматизаторами) и др.

Другими примерами факторов матричного планирования являются серии лекарственного препарата, изготовленные с использованием одного и того же процесса и оборудования, а также размеры контейнеров и (или) объем наполнения для одной и той же системы упаковки (укупорки).

При наличии обоснования, матричное планирование может применяться, например, при исследованиях лекарственных препаратов с различной дозировкой, в составе которых изменяется соотношение количества АФС и вспомогательных веществ, либо используются разные вспомогательные вещества, а также лекарственных препаратов с различной дозировкой, которые упакованы с использованием разных систем упаковки (укупорки). Как правило, обоснование должно базироваться на данных, дополнительно подтверждающих стабильность. Например, если матричное планирование применяется относительно двух различных укупорочных элементов или систем упаковки (укупорки), с помощью данных, дополнительно подтверждающих стабильность, необходимо представить значения относительного уровня переноса влаги или доказать одинаковое защитное действие от влияния света. В качестве альтернативы могут быть представлены данные, дополнительно подтверждающие стабильность, свидетельствующие об отсутствии влияния на лекарственный препарат кислорода, влаги или света.

Анализ плана

7.15. Матричное планирование, насколько возможно, должно быть сбалансировано таким образом, чтобы испытания образцов для любой комбинации факторов были проведены в одинаковом объеме в течение всей установленной продолжительности исследования и в конечной временной точке контроля перед подачей заявления на регистрацию. Однако поскольку проводить полный комплекс испытаний рекомендуется только в определенных временных точках контроля (как описано ниже), может быть трудным достичь полного сбалансирования в плане, который предусматривает матричное планирование относительно временных точек контроля.

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

Если на момент представления регистрационного досье отсутствуют данные полных долгосрочных испытаний в течение предложенного срока годности (срока хранения), то перед его подачей образцы со всеми комбинациями факторов, таких как серия, дозировка, размер контейнера и объем наполнения (наряду с другими показателями), должны быть испытаны на момент истечения срока 12 месяцев или на последний исследованный период времени. Кроме того, для образцов каждой выбранной комбинации факторов должны быть представлены данные, полученные при испытаниях как минимум в трех точках контроля на протяжении первых 12 месяцев исследования, включая контроль в начале испытаний. При матричном планировании для ускоренных или промежуточных испытаний необходимо гарантировать проведение испытаний образцов всех выбранных комбинаций факторов как минимум в трех точках контроля, включая контроль в начале и при завершении исследований.

Если применяется матричное планирование и лекарственный препарат с одним из значений дозировки или с одним из размеров контейнера и (или) объемов наполнения больше не планируется для размещения на рынке, то могут быть продолжены испытания стабильности относительно лекарственного препарата такой дозировки, размером контейнера и (или) объемом наполнения. Полученные данные могут использоваться для подтверждения стабильности лекарственного препарата с другими значениями дозировки или размерами контейнера и (или) другим объемом наполнения, которые предусмотрены в плане.

Примеры планов

7.16. Примеры матричного планирования точек контроля для лекарственного препарата с двумя значениями дозировки (S1 и S2) приведены в таблицах 7.2 и 7.3. Выражения «сокращение наполовину» и «сокращение на треть» означают стратегию сокращения испытаний относительно первоначального плана полного исследования. Например, «сокращение наполовину» – это исключение одной из каждых двух точек контроля, предусмотренных планом полного исследования, а «сокращение на треть» – устранение одной из каждых трех точек контроля.

В примерах, приведенных в таблицах 7.2 и 7.3, сокращение составляет менее половины и одной трети, поскольку включены полные исследования всех комбинаций факторов в некоторых точках контроля, как описано в п. 7.15. Эти примеры включают полный комплекс испытаний в начальной и конечной точках контроля и на момент истечения срока 12 месяцев от начала исследований. Следовательно, максимальное сокращение составляет менее половины (24/48) или одной трети (16/48), то есть реально составляет 15/48 или 10/48 соответственно.

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 (содержание АФС)	S1	Серия 1	Т	Т		Т	Т		Т	Т
		Серия 2	Т	Т		Т	Т	Т		Т
		Серия 3	Т		Т		Т	Т		Т
	S2	Серия 1	Т		Т		Т		Т	Т
		Серия 2	Т	Т		Т	Т	Т		Т
		Серия 3	Т		Т		Т		Т	Т

Т – образец, подлежащий испытаниям.

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 (содержание АФС)	S1	Серия 1	Т	Т		Т	Т		Т	Т
		Серия 2	Т	Т	Т		Т	Т	Т	Т
		Серия 3	Т		Т	Т	Т	Т	Т	Т
	S2	Серия 1	Т		Т	Т	Т	Т	Т	Т
		Серия 2	Т	Т		Т	Т		Т	Т
		Серия 3	Т	Т	Т		Т	Т		Т

Т – образец, подлежащий испытаниям.

В таблицах 7.4 и 7.5 приведены дополнительные примеры матричного планирования для лекарственного препарата с тремя значениями дозировки (содержания АФС) и тремя размерами контейнера. В таблице 7.4 приведено матричное планирование только точек контроля, а в таблице 7.5 – матричное планирование точек контроля и факторов. Согласно таблице 7.4 испытаниям подвергаются образцы, соответствующие всем комбинациям факторов, включая серии, значения дозировки (содержания АФС) и размеры контейнера, в то время как согласно таблице 7.5 образцы с определенными комбинациями значений этих факторов испытанию не подлежат.

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

Дозировка	S1			S2			S3		
	А	В	С	А	В	С	А	В	С
Размер контейнера	А	В	С	А	В	С	А	В	С
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 – различные значения дозировки;

А, В, С – различные размеры контейнера;

T – образец, подлежащий испытаниям;

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 значениями дозировки

Дозировка	S1			S2			S3		
	А	В	С	А	В	С	А	В	С
Размер контейнера	А	В	С	А	В	С	А	В	С
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 – различные значения дозировки;

А, В, С – различные размеры контейнера;

T – образец, подлежащий испытаниям;

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. Если составляют план, предусматривающий использование матриц, необходимо уделить внимание следующему перечню вопросов (который не является исчерпывающим):

- i) осведомленность о вариабельности данных;
- ii) ожидаемая стабильность лекарственного препарата;
- iii) наличие данных, дополнительно подтверждающих стабильность;
- iv) различия стабильности лекарственного препарата в рамках одного фактора и между разными факторами;
- v) число комбинаций факторов при исследовании.

Как правило, матричное планирование применимо, если данные, дополнительно подтверждающие стабильность, свидетельствуют о прогнозируемой стабильности лекарственного препарата. Матричное планирование возможно, если данные, дополнительно подтверждающие стабильность, свидетельствуют о незначительной вариабельности (коэффициент вариации меньше 5 %). Однако если эти данные демонстрируют среднюю вариабельность (коэффициент вариации от 5 % до 10 %), матричное планирование должно быть обосновано статистически. Если эти данные свидетельствуют о значительной вариабельности (коэффициент вариации больше 10 %), матричное планирование неприменимо.

Статистическое обоснование должно базироваться на оценке способности предложенного плана использования матриц с учетом его способности обнаруживать различия между факторами, определяющими скорость деградации, или давать точные результаты при определении срока годности (срока хранения).

Если считают, что матричное планирование применимо, следует определить возможную степень сокращения плана полных исследований в зависимости от количества комбинаций факторов, подлежащих оценке. Чем больше факторов, касающихся лекарственного препарата, и чем больше

уровней в каждом факторе, тем может быть обоснована большая степень сокращения. Однако любой сокращенный план исследований должен позволять адекватно прогнозировать срок годности (срок хранения) лекарственного препарата.

Потенциальный риск

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

Исследования с использованием матричного планирования только относительно точек контроля, зачастую обладают такой же способностью выявлять различия степени изменений для лекарственных препаратов с различными факторами, как и полные исследования. С их помощью можно установить такой же достоверный срок годности (срок хранения), как и при полных исследованиях. Это свойство обусловлено предполагаемой

линейностью и проведением испытаний образцов, соответствующих всем комбинациям факторов, как в начальной точке контроля, так и в конечной точке перед подачей заявления на регистрацию.

Оценка данных

7.19. Данные по стабильности, полученные при исследованиях по сокращенному плану, следует обрабатывать таким же образом, как и данные полных исследований, руководствуясь разделом 8.

8. Оценка данных по стабильности

Введение

8.1. В данном разделе даются рекомендации по использованию сведений по стабильности, полученных в соответствии с принципами, изложенными в разделах 2 – 7, для установления периода до проведения повторных испытаний стабильной АФС или срока годности (срока хранения) малоустойчивой АФС или лекарственного препарата, представляемых в регистрационном досье.

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

Руководящие указания по 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 по стабильности для установления периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) является регрессионный анализ, и рекомендуется проводить статистический анализ для определения возможности объединения данных для разных серий с использованием уровня значимости, составляющего 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 и 3, и применимы к оценке данных по стабильности, которые должны быть представлены в регистрационном досье для новых АФС и соответствующих лекарственных препаратов. В нем содержатся рекомендации по установлению периодов до проведения повторных испытаний стабильных АФС и сроков годности (сроков хранения) лекарственных препаратов, предназначенных для хранения при «комнатной температуре» или при температуре ниже «комнатной».

Термин «комнатная температура» в данном случае означает обычные условия окружающей среды; его не следует применять для указания условий хранения в маркировке.

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

Для получения рекомендаций по выбору и обоснованию критериев приемлемости следует обращаться к соответствующим утвержденным нормативным документам государств-членов Союза, а для получения рекомендаций по проведению исследований по полному или сокращенному плану – к разделу 7.

Общие принципы

8.2. Планирование исследований стабильности и их выполнение должны соответствовать принципам, изложенным в разделах 2 – 7. Цель этих исследований состоит в том, чтобы на основании испытаний, как минимум, трех серий АФС или лекарственного препарата (или, как минимум, двух серий лекарственного препарата для обычных дозированных лекарственных форм и АФС, о которых известно, что они стабильны) установить период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), применимый для всех серий, которые будут впоследствии произведены и упакованы при одинаковых условиях, а также сформулировать рекомендации по условиям хранения для размещения в маркировке. Степень вариабельности отдельных серий обеспечивает уверенность в том, что произведенные впоследствии промышленные серии будут соответствовать спецификации в течение заданного периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения).

8.3. В случае изменения в производственном процессе и аналитических методиках, важно, чтобы лекарственный препарат был разработан и производился таким образом, чтобы количественное содержание действующего вещества на момент выпуска серии лекарственного препарата составляло 100 % от указанного в маркировке. Если результаты количественного определения АФС, используемые для включения в регистрационное досье, на момент выпуска серий превышают 100 % от указанного в маркировке значения, то предложенный срок годности (срок хранения) (учитывая изменения в производственном процессе и аналитических методиках) может быть завышен. Если результаты количественного определения АФС на момент выпуска серий ниже 100 % от указанного в маркировке значения, количество действующего вещества может оказаться меньше нижнего предела приемлемости еще до окончания предлагаемого срока годности (срока хранения).

8.4. Необходимо применять систематизированный подход к представлению и оценке информации о стабильности. Информация о стабильности должна включать (в зависимости от ситуации) результаты физических, химических, биологических и микробиологических испытаний, в том числе специфических характеристик лекарственной формы (например, растворения твердых лекарственных форм для приема внутрь).

8.5. Необходимо оценить адекватность материального баланса. Следует рассмотреть факторы, обуславливающие уменьшение материального баланса, например, механизмы деградации, а также способность аналитических методик характеризовать стабильность и собственную вариабельность аналитических методик.

8.6. Основные концепции оценки данных по стабильности одинаковы для исследований с одним и многими факторами, а также для полных и сокращенных исследований. Данные, полученные при официальных исследованиях стабильности, и, при необходимости, дополнительные данные, подтверждающие стабильность, следует оценить, чтобы определить критические показатели качества, которые могут влиять на качество и характеристики АФС или лекарственного препарата. Каждый показатель необходимо оценивать отдельно. Следует провести также общую оценку полученных результатов для того, чтобы предложить период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения). Предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) не должны превышать прогнозируемого для каждого отдельно взятого показателя.

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

В пп. 8.13 – 8.24 представлены:

i) информация о том, как следует анализировать данные долгосрочных испытаний относительно соответствующих количественных показателей, полученные при исследовании со многими факторами по полному или сокращенному плану;

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

iii) примеры статистических методик для определения возможности объединения данных, полученных для различных серий или других факторов. Могут быть применены и другие статистические подходы, если это обосновано.

8.8. Как правило, можно допустить, что определенные количественные химические показатели (например, результаты количественного определения, содержание продуктов деградации, содержание консерванта) для АФС или лекарственного препарата при долгосрочном хранении имеют нулевую кинетику. Таким образом, полученные для этих показателей данные подлежат статистическому анализу, описанному в пп. 8.13 – 8.24, включая линейную регрессию и проверку возможности объединения данных для разных серий.

Хотя кинетика для других количественных показателей (например, рН, растворение), как правило, неизвестна, может быть проведен такой же статистический анализ, если это целесообразно. Качественные показатели и микробиологические показатели не подлежат этому виду статистического анализа.

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 до проведения повторных испытаний или сроков годности (сроков хранения), полученных с помощью экстраполяции. Он также может потребоваться для подтверждения предлагаемых периодов до проведения повторных испытаний или сроков годности (сроков хранения) и в других случаях.

Представление данных

8.10. Данные для всех показателей следует представлять в соответствующей форме (например, в виде таблиц, графиков, повествовательного изложения). Оценка этих данных должна быть включена в регистрационное досье. Необходимо привести все значения количественных показателей во всех точках контроля в том виде, в котором они были измерены (например, результат количественного определения в процентах от значения, указанного в маркировке). Если проводился статистический анализ, необходимо указать и обосновать используемую методику и допустимые отклонения, лежащие в основе принятой модели. В регистрационное досье необходимо включить таблицы и (или) графики с результатами статистического анализа данных долгосрочных испытаний.

Экстраполяция

8.11. Экстраполяция – это практика использования совокупности известных данных для того, чтобы сделать предположение относительно данных, которые будут получены в будущем. Чтобы установить период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), который превышает продолжительность долгосрочных испытаний, в регистрационном досье может быть предложена экстраполяция, особенно, если при ускоренных испытаниях не наблюдалось «значительного изменения». Определение целесообразности экстраполяции данных по стабильности зависит от объема знаний о характере изменения, пригодности

любой математической модели и наличия соответствующих подтверждающих данных. Любая экстраполяция должна быть проведена таким образом, чтобы расширенный период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) был правомерен для произведенной в будущем серии при условии, что результаты ее испытаний будут близки к критериям приемлемости, установленным на момент выпуска.

8.12. При экстраполяции данных по стабильности предполагается, что и далее за пределами долгосрочных испытаний серий (для которых имеются данные), будет сохраняться такой же характер изменения. При применении экстраполяции правильность предположения характера изменения является критической. При оценке прямой или кривой регрессии для обработки данных долгосрочных испытаний сами данные обеспечивают проверку правильности предполагаемого характера изменения; чтобы оценить пригодность данных для предполагаемой прямой или кривой, могут быть применены статистические методы. Такая внутренняя проверка невозможна за пределами промежутка времени, для которого имеются данные долгосрочных испытаний. Таким образом, предложенный на основании экстраполяции период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) всегда должен быть подтвержден дополнительными данными долгосрочных испытаний стабильности по мере получения таких данных. В протокол исследования стабильности серий, подвергаемых испытанию в соответствии с принятым обязательством, следует включить временную контрольную точку, соответствующую окончанию периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения), установленного с помощью экстраполяции.

Оценка данных при определении периода до проведения повторных испытаний 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. Данные по стабильности следует оценивать последовательно относительно каждого показателя. Для АФС или лекарственных препаратов, предназначенных для хранения при комнатной температуре, проведение оценки следует начинать с любого «значительного изменения», наблюдаемого в условиях ускоренных испытаний и, при необходимости, в условиях промежуточных испытаний. Затем рассматривают тенденции и вариабельность данных долгосрочных испытаний. Следует описать случаи, для которых может быть применена экстраполяция для установления периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения), превышающего продолжительность долгосрочных испытаний, для которых имеются данные.

В приложении 6 приведена схема решений данного вопроса.

Оценка данных при отсутствии «значительного изменения» в условиях ускоренных испытаний

8.14. Если в условиях ускоренных испытаний не наблюдается «значительного изменения», период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) зависят от характера данных долгосрочных и ускоренных испытаний.

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

Если данные долгосрочных и ускоренных испытаний относительно определенного показателя свидетельствуют о незначительном изменении с

течением времени или о его отсутствии, а также о незначительной вариабельности или ее отсутствии, можно предположить, что этот показатель для АФС или лекарственного препарата будет соответствовать критериям приемлемости в течение предлагаемого периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения).

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

При установлении периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) может быть предложена экстраполяция за пределы периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний. Предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) может превышать продолжительность долгосрочных испытаний (для которых имеются данные) не более чем вдвое. При этом предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) не может превышать период, охватываемый данными долгосрочных испытаний, более чем на 12 месяцев.

8.16. Оценка данных долгосрочных или ускоренных испытаний, если они свидетельствуют о наличии изменения с течением времени и/или вариабельности.

Если данные долгосрочных или ускоренных испытаний относительно определенного показателя свидетельствуют о наличии изменения с течением времени и (или) вариабельности в рамках одного фактора или для разных факторов, то для установления периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) может быть применен статистический анализ данных долгосрочных испытаний. Если имеются различия в

стабильности для разных серий или для образцов с разными факторами (например, дозировкой, размером контейнера и/или объемом наполнения) или для образцов с разной комбинацией факторов (например, дозировка – размер контейнера и (или) объем наполнения), которые являются препятствием для объединения данных, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) не должен превышать самого короткого периода, подтвержденного данными для любой серии, любого фактора или комбинации факторов.

Если различия связаны с показателем для конкретного фактора (например, с дозировкой), то для лекарственных препаратов с разными значениями показателя в пределах фактора (например, для одного и того же лекарственного препарата, выпускаемого с разной дозировкой) могут быть установлены разные сроки годности (сроки хранения). В этом случае необходимо предоставить всестороннее обоснование причины таких различий и их общей значимости для лекарственного препарата. Можно применить экстраполяцию за пределы периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний; однако степень экстраполяции будет зависеть от того, возможен ли статистический анализ данных долгосрочных исследований для конкретного показателя.

Статистический анализ данных невозможен.

Если статистический анализ данных долгосрочных испытаний невозможен, но предоставлены данные, дополнительно подтверждающие стабильность, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) может быть увеличен не более чем в 1,5 раза. При этом предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) не должен превышать период более шести месяцев, охватываемый данными долгосрочных испытаний.

Существенные подтверждающие данные включают в себя данные удовлетворительных долгосрочных испытаний относительно серий на этапе разработки, то есть таких серий, которые:

- i) имеют очень близкий состав относительно состава первичных серий для испытаний стабильности;
- ii) произведены в меньшем масштабе, чем первичные серии для испытаний стабильности;
- iii) упакованы с помощью системы упаковки, аналогичной упаковке исходных серий для испытаний стабильности.

Статистический анализ данных возможен

Если данные долгосрочных испытаний подлежат статистическому анализу, но анализ не проведен, степень экстраполяции должна быть такой же, как в том случае, когда статистический анализ данных невозможен. Однако если статистический анализ проведен, может быть целесообразным установить период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), превышающий период, охватываемый данными долгосрочных испытаний, в два раза, но не более чем на 12 месяцев, в случае подтверждения результатами анализа и данными, дополнительно подтверждающими стабильность.

Оценка данных, если наблюдается «значительное изменение» в условиях ускоренных испытаний

8.17. Если в условиях ускоренных испытаний наблюдается «значительное изменение», период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) будут зависеть от результатов промежуточных и долгосрочных испытаний стабильности. «Значительными изменениями» при ускоренных испытаниях не являются некоторые физические изменения (например, размягчение суппозитория, который должен плавиться при 37 °С, если температура плавления несомненно доказана; несоответствие критериям

приемлемости при растворении 12 желатиновых капсул, если такое несоответствие можно однозначно объяснить поперечной сшивкой). Однако если в условиях ускоренных испытаний наблюдается фазовое разделение для мягкой лекарственной формы, то промежуточные испытания должны быть проведены. Возможные эффекты взаимодействия следует учитывать для установления того, что не происходит другого «значительного изменения».

8.18. Оценка данных, если отсутствует «значительное изменение» в условиях промежуточных испытаний.

Если не наблюдается «значительного изменения» в условиях промежуточных испытаний, может быть предложена экстраполяция за пределы периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний; однако степень экстраполяции будет зависеть от того, возможен ли статистический анализ данных долгосрочных испытаний для оцениваемого показателя.

Статистический анализ данных невозможен

Если статистический анализ данных долгосрочных испытаний невозможен, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) может быть продлен на срок, не более чем три месяца свыше периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний, при условии подтверждения соответствующими данными.

Статистический анализ данных возможен

Если данные долгосрочных испытаний для определенного показателя поддаются статистическому анализу, но анализ не проведен, степень экстраполяции должна быть такой же, как в том случае, когда статистический анализ данных невозможен. Однако если статистический анализ проведен, может быть установлен период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), превышающий период, охватываемый данными долгосрочных испытаний, в 1,5 раза, но не более чем на шесть месяцев. Это должно подтверждаться результатами статистического анализа и данными, дополнительно подтверждающими стабильность.

8.19. Оценка данных, если наблюдается «значительное изменение» в условиях промежуточных испытаний.

Если в условиях промежуточных испытаний наблюдается «значительное изменение», предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) не должен превышать периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний. Кроме того, может быть предусмотрен более короткий период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), чем период, охватываемый данными долгосрочных испытаний.

Оценка данных при определении периода до проведения повторных испытаний 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 для АФС или лекарственных препаратов, подлежащих хранению в холодильнике, следует оценивать согласно тем же принципам, 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. Оценка данных при отсутствии «значительного изменения» в условиях ускоренных испытаний.

Если в условиях ускоренных испытаний не наблюдается «значительного изменения», путем экстраполяции можно предложить увеличение периода до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) за пределы периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний, основываясь на принципах, изложенных в пп. 8.14 – 8.16, за исключением того, что степень экстраполяции должна быть более ограниченной.

Если данные долгосрочных и ускоренных испытаний свидетельствуют о незначительном изменении с течением времени и о незначительной вариабельности, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) может превышать период, охватываемый данными долгосрочных испытаний, в 1,5 раза, но не более чем на шесть месяцев, как правило, без подтверждения с помощью статистического анализа.

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

i) возможен статистический анализ данных долгосрочных испытаний, но он не проведен;

ii) данные долгосрочных испытаний не поддаются статистическому анализу, но представлены соответствующие данные, дополнительно подтверждающие стабильность.

Если данные долгосрочных или ускоренных испытаний свидетельствуют о наличии изменения с течением времени и (или) вариабельности, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) может превышать период, охватываемый данными долгосрочных испытаний, в 1,5 раза, но не более чем на шесть месяцев при следующих условиях:

i) возможен статистический анализ данных долгосрочных испытаний, и он проведен;

ii) предложение подтверждается результатами анализа и данными, дополнительно подтверждающими стабильность.

8.22. Оценка данных, если наблюдается «значительное изменение» в условиях ускоренных испытаний.

Если в условиях ускоренных испытаний в период с третьего по шестой месяц наблюдается «значительное изменение», предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) должен быть основан на данных долгосрочных испытаний, экстраполяция считается неприемлемой. Кроме того, может быть предусмотрен более короткий период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), чем период, охватываемый данными долгосрочных испытаний. Если данные долгосрочных испытаний характеризуются вариабельностью, целесообразно подтвердить предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) посредством статистического анализа.

Если «значительное изменение» наблюдается в течение первых трех месяцев исследований в условиях ускоренных испытаний, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) должен быть основан на данных долгосрочных испытаний, экстраполяция считается неприемлемой. Может быть предусмотрен более короткий период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), чем период, охватываемый данными долгосрочных испытаний. Если данные долгосрочных испытаний характеризуются вариабельностью, целесообразно подтвердить предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) посредством статистического анализа. Кроме того, следует проанализировать влияние кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке (например, при транспортировке). Такое влияние может быть подтверждено, при необходимости, проведением дополнительных испытаний на одной серии АФС или лекарственного препарата в условиях ускоренных испытаний в течение периода, меньшего, чем три месяца.

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

Для АФС или лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) должен основываться на данных долгосрочных испытаний. Поскольку условия ускоренных испытаний для таких АФС или лекарственных препаратов отсутствуют, следует провести испытание на одной серии при повышенной температуре (например, $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ или $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$) в течение подходящего периода для того, чтобы изучить воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, предложенных для указания в маркировке и (например, при транспортировке).

8.24 АФС или лекарственные препараты, подлежащие хранению при температуре ниже минус $20 ^\circ\text{C}$

Для АФС или лекарственных препаратов, подлежащих хранению при температуре ниже минус $20 ^\circ\text{C}$, период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) должен быть основан на данных долгосрочных испытаний, а оценка осуществлена для каждого конкретного случая.

Общие подходы к статистической обработке данных

8.25. При подаче документов на регистрацию, при необходимости, для анализа данных по стабильности в условиях долгосрочных испытаний исходных серий следует использовать подходящий статистический метод. Цель такого анализа – установить с высокой степенью достоверности период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), в течение которого количественные показатели будут оставаться в рамках критериев приемлемости для всех серий, которые будут впоследствии производиться, упаковываться и храниться при тех же условиях.

8.26. Если для оценки данных долгосрочных испытаний вследствие изменения с течением времени и (или) вариабельности был применен статистический анализ, должен быть использован тот же статистический метод и для анализа данных, полученных для серий, подвергаемых испытаниям на стабильность в соответствии с обязательством, чтобы подтвердить или увеличить первоначально утвержденный период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения).

8.27. Целесообразным подходом к оценке данных по стабильности относительно количественных показателей и установлению периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) считают регрессионный анализ. Характер взаимосвязи между показателем и временем будет определять, следует ли выполнять преобразование данных для анализа линейной регрессии. Взаимосвязь может быть выражена линейной или нелинейной функцией на арифметической или логарифмической шкале. В некоторых случаях нелинейная регрессия может лучше отразить истинную взаимосвязь.

8.28. Приемлемый подход к оценке периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) заключается в проведении анализа количественного показателя (например, количественного определения, содержания продуктов разложения) посредством определения самого раннего момента времени, при котором среднее значение (при доверительной вероятности 95 %) пересекается с предложенным критерием приемлемости.

8.29. Если известно, что значение оцениваемого показателя уменьшается во времени, то с критерием приемлемости следует сравнивать нижнее граничное значение, вычисленное с доверительной вероятностью 95 %. Если известно, что значение оцениваемого показателя увеличивается во времени, то с критерием приемлемости следует сравнивать верхнее граничное значение, вычисленное с доверительной вероятностью 95 %. Если

известно, что значение оцениваемого показателя может как увеличиваться, так и уменьшаться, или направление его изменения неизвестно, следует вычислить с доверительной вероятностью 95 % нижнее и верхнее граничные значения и сравнить их с верхним и нижним пределами критерия приемлемости.

8.30. Чтобы обеспечить статистически обоснованное заключение относительно оцениваемого периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения), статистический метод, применяемый для анализа данных, должен учитывать план проведения исследований стабильности. Описанный выше подход может быть использован для оценки периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) при испытаниях на одной серии или на нескольких сериях, когда после соответствующей статистической проверки данные объединили. Примеры статистических подходов к анализу данных по стабильности для исследований с одним или многими критериями, проводимыми по полному или сокращенному плану, приведены ниже в подразделе «Примеры статистических подходов к анализу данных по стабильности».

Примеры статистических подходов к анализу данных по стабильности

8.31. Линейная регрессия, проверка возможности объединения данных и статистическое моделирование, описанные ниже, являются примерами статистических методов и процедур. Их можно использовать при анализе данных по стабильности (для которых возможна статистическая обработка) относительно количественного показателя, для которого предлагается критерий приемлемости.

Анализ данных для одной серии

8.32. Обычно делается предположение, что взаимосвязь между определенными количественными показателями и временем является

линейной. На рисунке 1 показана линия регрессии в случае количественного определения лекарственного препарата, верхний и нижний пределы критерия приемлемости для которого составляют 105 % и 95 % от указанного в маркировке значения, соответственно для данных долгосрочных испытаний в течение 12 месяцев и предлагаемого срока хранения, составляющего 24 месяца.

В этом примере применены верхний и нижний пределы, рассчитанные для среднего значения с доверительной вероятностью 95 %, поскольку заранее не было известно, повысится ли результат количественного определения с течением времени или понизится (например, в случае содержащего воду лекарственного препарата в полупроницаемом контейнере). Нижнее граничное значение пересекается с нижним пределом критерия приемлемости через 30 месяцев; в то время как верхнее граничное значение не пересекается с верхним пределом критерия приемлемости и позже. Таким образом, предлагаемый срок хранения (24 месяца) может быть подтвержден с помощью статистического анализа данных количественного определения при условии выполнения рекомендаций, изложенных в пп.8.13 – 8.30.

8.33. Если анализируются данные для показателя, имеющего только верхний или нижний предел критерия приемлемости, рекомендуется рассчитывать с доверительной вероятностью 95 % одно граничное значение для среднего результата. На рисунке 2 показана линия регрессии в случае определения содержания продукта деградации в лекарственном препарате, когда имеются данные долгосрочных испытаний в течение 12 месяцев, предложен срок годности (срок хранения) 24 месяца и критерий приемлемости составляет не более 1,4 %. Верхнее граничное значение для среднего результата, рассчитанное с доверительной вероятностью 95 %, пересекается с критерием приемлемости через 31 месяц. Следовательно, предлагаемый срок годности (срок хранения) 24 месяца может быть

подтвержден с помощью статистического анализа данных относительно содержания продукта разложения при условии выполнения рекомендаций, изложенных в пп. 8.13 – 8.30.

8.34. Если используется подход, описанный выше, можно ожидать, что среднее значение количественного показателя (например, результат количественного определения, содержания продуктов деградации) остается в рамках критериев приемлемости до истечения периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) с доверительной вероятностью 95 %.

Описанный выше подход может быть использован для оценки периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) для единичной серии, отдельных серий или множества серий в случае объединения данных после соответствующих статистических проверок, описанных в пп. 8.35 – 8.38.

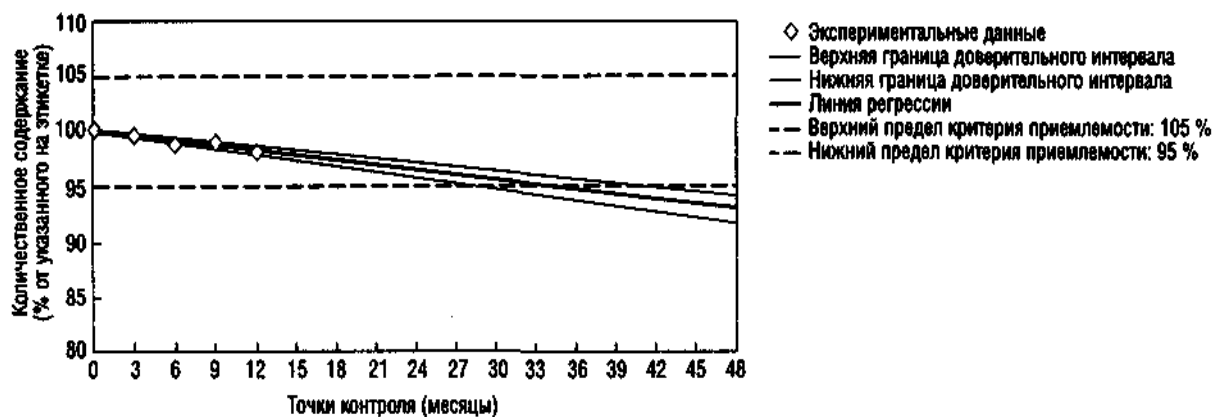


Рисунок 1 – Определение срока годности (срока хранения) на основании данных количественного определения с использованием верхнего и нижнего пределов критерия приемлемости (долгосрочные испытания стабильности при температуре 25 °С и относительной влажности 60 %).

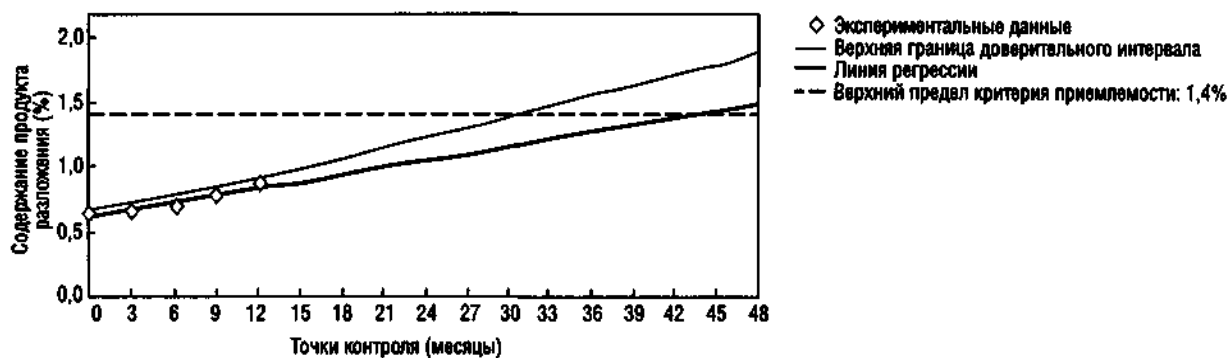


Рисунок 2 – Определение срока годности (срока хранения) на основании данных о содержании продукта разложения с использованием верхнего предела критерия приемлемости (долгосрочные испытания стабильности при температуре 25 °С и относительной влажности 60 %)

Анализ данных при полных испытаниях для одного фактора

8.35. Для АФС или лекарственного препарата с одной дозировкой и при одном размере контейнера и (или) объеме наполнения период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), как правило, оценивают на основании данных по стабильности как минимум для трех серий. При анализе данных таких полных однофакторных исследований, проводимых отдельно для каждой серии, можно рассмотреть два статистических подхода.

Цель первого подхода – определить, подтверждают ли данные, полученные отдельно для всех серий, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения).

Цель второго подхода (проверки однородности выборки) – определить, можно ли данные для различных серий объединить для проведения общей оценки единого периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срок хранения).

8.36. Оценка данных для подтверждения предложенного периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срок хранения) для всех серий.

Цель этого подхода – оценить, являются ли установленные периоды до проведения повторных испытаний или сроки годности (сроки хранения)

для всех серий более длительными по сравнению с предложенными. Используя процедуру, описанную в пп. 8.32 – 8.43, сначала необходимо определить периоды до проведения повторных испытаний или сроки годности (сроки хранения) для отдельных серий с помощью индивидуальных точек пересечения, индивидуальных наклонов кривой и объединенной среднеквадратичной погрешности, рассчитанной для всех серий.

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

Как правило, нет необходимости проверять возможность объединения данных или устанавливать наиболее сокращенную модель. Однако если один или несколько установленных таким образом периодов до проведения повторных испытаний или сроков годности (сроков хранения) меньше предложенного, может быть проведена проверка возможности объединения данных для разных серий с целью установления более длительного периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения).

Приведенный выше подход может быть применен во время процесса объединения данных, описанного в пп. 8.37 – 8.47. Если установлено, что линии регрессии для серий имеют общий наклон, и все установленные периоды до проведения повторных испытаний или сроки годности (сроки хранения), основанные на общем наклоне и индивидуальных точках пересечения, являются более длительными по сравнению с предложенным периодом до проведения повторных испытаний или сроком годности (сроком хранения), то, как правило, нет необходимости продолжать проверку возможности объединения данных относительно точек пересечения.

8.37. Проверка возможности объединения данных для нескольких серий (проверка однородности выборки).

Ковариационный анализ

Перед объединением данных для нескольких серий с целью установления периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) необходимо провести предварительную статистическую проверку, чтобы определить, имеют ли линии регрессии для разных серий одинаковый наклон и общую точку пересечения с осью ординат. Если время считается ковариантой, для проверки различий в наклонах и точках пересечения линий регрессии для разных серий может применяться ковариационный анализ (ANCOVA). Каждую из этих проверок следует проводить с использованием уровня значимости 0,25, чтобы компенсировать ожидаемые низкие возможности плана исследований вследствие относительно ограниченного объема выборки при обычных исследованиях стабильности.

Если при проверке не подтверждается гипотеза о равенстве наклонов (то есть, если имеются значительные различия в наклонах для разных серий), считается неприемлемым объединение данных для всех серий. Периоды до проведения повторных испытаний или сроки годности (сроки хранения) для отдельных серий при исследованиях стабильности могут быть оценены с помощью подхода, описанного в пп. 8.32 – 8.34, при использовании индивидуальных точек пересечения, индивидуальных наклонов и объединенной среднеквадратичной погрешности, рассчитанной для всех серий. В качестве периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) для всех серий необходимо выбрать самый короткий период из рассчитанных для отдельных серий.

Если при проверке не подтверждается гипотеза об одинаковых точках пересечения, но подтверждается равенство наклонов (то есть, имеются значительные различия точек пересечения, но отсутствуют значительные

различия в наклонах для разных серий), данные можно объединить для расчета общего наклона. Периоды до проведения повторных испытаний или сроки годности (сроки хранения) для отдельных серий при исследовании стабильности следует устанавливать с помощью подхода, описанного в пп. 8.32 – 8.34, используя общий наклон и индивидуальные точки пересечения. В качестве периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) для всех серий требуется выбрать самый короткий период из рассчитанных для отдельных серий.

Если проверка при уровне значимости 0,25 подтверждает равенство наклонов и точек пересечения (то есть, отсутствуют значительные различия в наклоне и точках пересечения для разных серий), данные для всех серий можно объединить. На основании объединенных данных с помощью подхода, описанного в пп. 8.32 – 8.34, может быть рассчитан единый период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), который применим для всех серий. Установленный на основании объединенных данных период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения), как правило, продолжительнее периода, установленного на основании данных для отдельных серий, поскольку доверительный интервал (интервалы) для среднего значения будет сужаться по мере увеличения числа данных при объединении серий.

Описанную выше проверку возможности объединения данных для разных серий необходимо проводить в правильном порядке таким образом, чтобы проверка величин наклонов была проведена раньше, чем проверка значений точек пересечения. Для установления периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) может быть выбрана наиболее сокращенная модель в зависимости от ситуации (отдельные наклоны, общий наклон с отдельными точками пересечения или общий наклон с общей точкой пересечения).

8.38. *Другие методы*

При установлении периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) могут использоваться статистические методы, отличающиеся от описанных выше. Например, если можно заранее принять решение относительно приемлемых различий в наклоне или в средней величине периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) для разных серий, то для определения возможности объединения данных может быть использована подходящая методика оценки эквивалентности наклонов или средней величины периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения). Однако такую методику необходимо заранее разработать, оценить, обосновать и, при необходимости, согласовать с уполномоченным органом государства-члена Союза. Чтобы доказать, что статистические свойства выбранной альтернативной методики являются подходящими, может быть полезно провести исследование путем моделирования (если это возможно).

Анализ данных при полных исследованиях для комбинации факторов

8.39. При полных исследованиях для комбинации факторов стабильность лекарственного препарата может до некоторой степени отличаться для разных комбинаций факторов. При анализе таких данных могут быть использованы два подхода.

Цель первого подхода – определить, подтверждают ли данные для всех комбинаций факторов предлагаемый срок годности (срок хранения).

Цель второго подхода (проверки однородности выборки) – определить, можно ли данные для различных комбинаций факторов объединить для проведения общей оценки единого срока годности (срока хранения).

8.40. Оценка возможности подтверждения срока годности (срока хранения) при всех комбинациях факторов.

Цель этого подхода – оценить, являются ли установленные сроки годности (сроки хранения) для всех комбинаций факторов более

длительными, чем предлагаемый срок годности (срок хранения). Статистическая модель, включающая все соответствующие факторы и комбинации факторов, должна быть построена таким образом, как описано в п. 8.37 (ковариационный анализ), а срок хранения следует рассчитать для каждого значения каждого фактора и каждой комбинации факторов. Если все сроки годности (сроки хранения), установленные с помощью первоначальной модели, превышают предложенный срок годности (срок хранения), построение следующей модели не считают необходимым, а предложенный срок годности (срок хранения), как правило, является подходящим при условии соблюдения указаний, приведенных в пп. 8.13 – 8.30. Если один или несколько рассчитанных сроков годности (сроков хранения) короче предложенного срока годности (срока хранения), может быть проведено построение модели, как описано в п. 8.44 (ковариационный анализ). Однако не требуется описывать окончательную модель перед оценкой того, подтверждают ли данные предложенный срок годности (срок хранения). Сроки годности (сроки хранения) могут быть рассчитаны на каждой стадии процесса построения модели, и, если все сроки годности (сроки хранения) на любой стадии более продолжительные, чем предложенный, нет необходимости пытаться прийти к более сокращенной модели.

Этот подход может упростить анализ данных сложного исследования стабильности для комбинации факторов по сравнению с анализом данных, описанным в п. 8.44 (ковариационный анализ).

8.41. Проверка возможности объединения данных (проверка однородности выборки).

Данные по стабильности для различных комбинаций факторов объединять не следует, если возможность такого объединения не подтверждена с помощью статистической проверки.

8.42. Проверка возможности объединения факторов только для разных серий.

Если каждую комбинацию факторов рассматривать отдельно, то данные по стабильности могут быть проверены только относительно возможности объединения данных для разных серий, а срок годности (срок хранения) для каждой комбинации факторов может быть рассчитан отдельно с применением процедуры, описанной в пп. 8.35 – 8.38. Например, для лекарственного препарата с двумя дозировками, который может быть упаковано в контейнеры четырех размеров, могут быть проанализированы восемь наборов данных, полученных для 2x4 комбинаций «дозировка – размер упаковки», и, соответственно, следует рассчитать восемь отдельных сроков годности (сроков хранения). Если желательно определить единый срок годности (срок хранения), то сроком годности (сроком хранения) для лекарственного препарата следует считать самый короткий из сроков годности (сроков хранения), рассчитанных для всех комбинаций факторов. Однако такой подход не использует преимущества, связанного с наличием данных для всех комбинаций факторов, и, как правило, приводит к установлению более коротких сроков годности (сроков хранения), чем подход, описанный ниже.

8.43. Проверка возможности объединения данных для всех значений факторов и комбинаций факторов.

Если проверяют возможность объединения данных по стабильности для всех значений факторов и комбинаций факторов, и результаты проверки свидетельствуют о возможности объединения данных, как правило, можно получить единый более длительный срок годности (срок хранения), чем установленный на основании данных для отдельных комбинаций факторов. Срок годности (срок хранения) более длителен, поскольку доверительный интервал (интервалы) для среднего значения будет сужаться по мере увеличения количества данных при их объединении относительно разных серий, дозировок, размеров контейнера и/или объемов наполнения и т.д.

8.44. *Ковариационный анализ*

Для проверки различий наклона и точек пересечения линий регрессии в случае данных для разных значений факторов и комбинаций факторов может применяться ковариационный анализ. Цель этой процедуры – определить, можно ли данные, полученные для разных комбинаций факторов, объединить для установления единого срока годности (срока хранения). Полная статистическая модель должна включать значения точек пересечения и величину наклонов для всех главных эффектов и эффектов взаимодействия, а также значение, отражающее случайную погрешность измерения. Если может быть обосновано, что взаимодействия высшего порядка очень малы, то, как правило, нет необходимости включать эти значения в модель. Если в начальной точке контроля лекарственный препарат анализировали до его упаковки в контейнер, то значение точки пересечения для лекарственного препарата в контейнере может быть исключено из полной модели, поскольку результаты этого анализа являются общими для различных размеров упаковки и (или) объемов наполнения.

Следует детально изложить результаты проверки возможности объединения данных для установления наличия статистически значимых различий для разных факторов и комбинаций факторов. Как правило, проверку возможности объединения следует проводить в правильном порядке таким образом, чтобы величины наклонов проверить раньше, чем точки пересечения, а данные для эффектов взаимодействия – раньше, чем данные для главных эффектов. Например, проверку можно начать с наклонов и затем точек пересечения для взаимодействия высшего порядка, а продолжить проверкой наклонов и затем точек пересечения для простых главных эффектов.

Для установления сроков годности (сроков хранения) может использоваться наиболее сокращенная модель, полученная при условии, что все остающиеся значения являются статистически значимыми. Все проверки следует проводить с использованием соответствующих уровней значимости.

Рекомендуется применять уровень значимости 0,25 для данных, полученных для разных серий, а уровень значимости 0,05 для данных, связанных с разными значениями факторов или комбинациями факторов. Если такая проверка свидетельствует о возможности объединения данных для разных комбинаций факторов, срок годности (срок хранения) может быть определен согласно методике, описанной в пп. 8.32 – 8.34, с использованием объединенных данных.

Если такие проверки показали, что данные для определенных значений факторов или комбинаций факторов объединять не следует, может быть применен один из двух подходов:

i) может быть установлен отдельный срок годности (срок хранения) для образцов, соответствующих каждому оставшемуся в модели значению фактора или каждой комбинации факторов;

ii) может быть установлен единый срок годности (срок хранения) на основании самого короткого из определенных для образцов, соответствующих всем оставшимся в модели значениям фактора или всем комбинациям факторов.

8.45. *Другие методы*

Могут быть использованы другие статистические методы, отличающиеся от приведенных выше. Например, для определения возможности объединения данных может применяться подходящая методика оценки эквивалентности наклонов или средней величины срока годности (срока хранения). Однако такую методику необходимо заранее установить, оценить, надлежащим образом обосновать и, при необходимости, согласовать с уполномоченным органом государства-члена союза. Чтобы доказать, что статистические свойства выбранной альтернативной методики являются подходящими, может быть полезно провести исследование путем моделирования (если это возможно).

Анализ данных исследований по плану, предусматривающему выбор крайних значений

8.46. Для анализа данных по стабильности, полученных при исследовании по плану, предусматривающему выбор крайних значений, могут применяться статистические методы, описанные в пп. 8.39 – 8.45. Например, для лекарственного препарата, имеющего три дозировки (С1, С2 и С3) и три размера упаковки (V1, V2 и V3) и исследуемого согласно плану, предусматривающему выбор крайних значений, когда испытывают лекарственный препарат только в контейнерах с двумя крайними значениями размеров (V1 и V3), будут получены шесть наборов данных для 3x2 комбинаций «дозировка – размер упаковки».

Данные могут быть проанализированы отдельно для каждой из шести комбинаций, чтобы установить срок годности (срок хранения) согласно указаниям п. 8.42, или может быть проведена проверка возможности объединения данных перед установлением срока хранения согласно пп. 8.43 – 8.45.

План исследований, предусматривающий выбор крайних значений, предполагает, что стабильность лекарственного препарата с промежуточными значениями дозировки или промежуточными размерами контейнера приравнивается к стабильности образцов с крайними значениями. Если статистический анализ показывает, что стабильность лекарственного препарата с крайними значениями дозировки или крайними размерами контейнера различна, лекарственный препарат с промежуточными значениями дозировки или промежуточными размерами упаковки приравнивается к наименее стабильному лекарственному препарату с крайним значением критерия.

Например, если установлено, что лекарственный препарат с размером контейнера V1 из приведенного выше плана выбора крайних значений менее стабилен, чем лекарственный препарат с размером контейнера V3, то срок

хранения для лекарственного препарата с размером контейнера V2 не должен превышать срок годности (срок хранения) для лекарственного препарата с размером контейнера V1. Интерполяцию данных для лекарственных препаратов с размерами контейнеров V1 и V3 проводить не следует.

Анализ данных исследований по плану, предусматривающему матричное планирование

8.47. Матричное планирование предполагает, что в любой определенной точке контроля испытывают только часть из общего количества образцов. Следовательно, важно убедиться в том, что были испытаны надлежащим образом все образцы со всеми теми значениями фактора или с теми комбинациями факторов, которые могут повлиять на оценку срока годности (срока хранения).

Для достоверной интерпретации результатов исследования и установления срока годности (срока хранения) необходимо сделать и обосновать некоторые предположения. Например, следует обосновать предположение относительно того, что стабильность испытуемых образцов характеризует стабильность всех образцов. Кроме того, если план исследований не продуман, некоторые значения факторов или комбинации факторов могут не поддаваться оценке. Более того, чтобы можно было объединить данные для различных значений в комбинациях факторов, может быть сделано предположение, что взаимодействия высшего порядка ничтожно малы. Поскольку обычно невозможно статистически проверить предположение относительно того, что значения взаимодействий высшего порядка ничтожно малы, матричное планирование следует применять только в том случае, когда на основании данных, дополнительно подтверждающих стабильность, справедливо предположить, что эти взаимодействия действительно ничтожно малы.

Описанная в пп. 8.39 – 8.45 процедура статистической обработки может применяться к анализу данных по стабильности, полученных при проведении исследований по матричному планированию. При статистическом анализе необходимо четко указать используемую методику и сделанные предположения. Например, необходимо указать лежащее в основе модели предположение относительно того, что значения взаимодействия ничтожно малы. Если проводится предварительная проверка с целью исключения из модели взаимодействий факторов, следует описать и обосновать применяемую процедуру. Следует указать окончательную модель, на которой основывается оценка срока годности (срока хранения). Оценку срока годности (срока хранения) следует проводить относительно каждого из значений, оставшихся в модели. Использование матричного планирования может привести к тому, что установленный срок годности (срок хранения) будет короче, чем полученный при проведении полных исследований.

Если один план исследований предусматривает выбор крайних значений и матричное планирование, может применяться статистический метод, описанный в пп. 8.39 – 8.45.

9. Пострегистрационные испытания стабильности

Общие положения

9.1. В настоящем разделе приведены требования к данным по испытанию стабильности лекарственных препаратов при изменениях в регистрационном досье после его утверждения в дополнение к положениям приложений № 19 - 20 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, установленных Евразийской экономической комиссией.

9.2. Положения этого раздела применимы к АФС и соответствующим лекарственным препаратам, полученным путем химического синтеза.

9.3. В случае изменений, относящимся к данным по стабильности лекарственного препарата или АФС, исследования стабильности, включая контролируемые партии, всегда должны продолжаться до окончания утвержденного срока годности (срока хранения) или периода до проведения повторных испытаний. Уполномоченный орган государства-члена союза должен быть немедленно проинформирован относительно появления проблемы со стабильностью при хранении, например, стабильностью показателей, выходящих, или потенциально выходящих, за пределы спецификации.

9.4. Объем и содержание исследований, необходимых для подтверждения эквивалентности новых условий производства ранее утвержденным, а также информации, представляемой в уполномоченный орган государства-члена союза, определяется характером изменений и должен основываться на знаниях и приобретенном опыте исследований АФС и лекарственного препарата.

Для АФС принимают во внимание результаты стрессовых испытаний, данные, дополнительно подтверждающие стабильность, а также первичные данные ускоренных и долгосрочных испытаний стабильность.

Для лекарственного препарата принимают во внимание данные, дополнительно подтверждающие стабильность, а также первичные данные ускоренных и долгосрочных испытаний.

9.5. Во всех случаях изменений заявитель должен исследовать, будет ли намеченное изменение оказывать влияние на характеристики качества АФС и (или) лекарственного препарата, на их стабильность, безопасность и эффективность продукции.

9.6. Если требуются данные по стабильности, выбор условий испытаний осуществляется в соответствии с разделами 2 – 6. Если

применимо, то для изучения стабильности могут применяться выбор крайних значений и матричное планирование.

9.7. Результаты исследований стабильности измененной АФС (лекарственного препарата) в течение указанных ниже периодов времени в ходе долгосрочных и ускоренных испытаний следует сравнить с исследованиями, проведенными с неизменной АФС (лекарственным препаратом). Это гарантирует, что изменение не оказывает негативного влияния на профиль стабильности, т.е. пределы спецификации АФС (лекарственного препарата) будут по-прежнему приемлемы в конце предлагаемого периода хранения до проведения повторных испытаний (в течение срока годности). Направляемые сравнительные данные для неизменного и измененного лекарственных препаратов могут быть получены в предыдущих исследованиях.

9.8. В соответствии с настоящими Требованиями к изменениям, не требующим подачи нового заявления на регистрацию, относятся:

i) существенные изменения категории II. Эти изменения могут вноситься только после получения письменного разрешения уполномоченного органа государства-члена союза (принцип: «получи разрешение и делай»). При этом сохраняются без изменения номер и исходный срок действия регистрации лекарственного препарата;

ii) несущественные изменения категории IV. Эти изменения могут вноситься при условии письменного уведомления уполномоченного органа государства-члена союза и при отсутствии отказа (согласие по умолчанию) по истечении одного месяца со дня подачи заявки на изменение или дополнение к регистрационному досье (принцип: «ждишь и делай»). В случае своего несогласия уполномоченный орган государства-члена союза может приостановить изменение, направив предприятию-изготовителю соответствующее предписание;

iii) незначительные изменения категории IA. Эти изменения осуществляются с последующим уведомлением в течение 12 месяцев (принцип: «делай и сообщи»). Информация о них включается в ежегодный обзор качества и отражается в материалах очередного инспектирования предприятия-изготовителя. Если уведомление относительно незначительных изменений категории IA отклонено, заявитель должен прекратить применять данные изменения немедленно после получения информации.

9.9. Ниже приведены данные по стабильности измененной АФС (лекарственного препарата), которые должны быть документально представлены в уполномоченный орган государства-члена союза.

Данные по стабильности, изложенные ниже, должны быть частью документации при подаче изменения.

9.10. Изменение производителя исходного сырья (реагента, промежуточного продукта), используемого в процессе производства АФС, или изменение производителем (включая соответствующие площадки испытаний контроля качества) АФС, для которой сертификат соответствия Европейской фармакопее не включен в состав утвержденного регистрационного досье): применение производителем АФС подтверждено мастер файлом АФС.

Требуются результаты исследований стабильности АФС, рекомендованные в разделах 2, 4, 5, 7, 8 настоящих Требований. Если характеристики качества (состав примесей) АФС изменены так, что влияют на стабильность лекарственного препарата, рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, дополнительные данные по долгосрочному и ускоренному исследованию стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев в отношении соответствующих параметров стабильности, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий.

9.11. Изменение исходного сырья (реагента, промежуточного продукта), используемого в процессе производства АФС или изменение производителем (включая соответствующие площадки контроля качества) АФС, для которой сертификат соответствия Европейской фармакопее не включен в состав утвержденного регистрационного досье): новый производитель использует по существу другой путь синтеза или условия производства, которые могут потенциально изменить важные характеристики качества АФС, такие как качественный и (или) количественный состав примесей требуемой квалификации или физико-химические свойства, влияющие на биоэквивалентность.

Требуются результаты исследований стабильности активной субстанции, рекомендованные в разделах 2, 4, 5, 7, 8 настоящих Требований. Если характеристики качества (содержание примесей) АФС изменены таким образом, что влияют на стабильность лекарственного препарата, рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, дополнительные данные по долгосрочному и ускоренному исследованию, стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев в отношении соответствующих параметров стабильности, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий.

9.12. Изменение производителя исходного сырья (реагента, промежуточного продукта), используемого в процессе производства АФС или изменение производителя АФС (включая соответствующие площадки испытаний контроля качества), для которой сертификат соответствия Европейской фармакопее не включен в состав утвержденного регистрационного досье): применение нового производства АФС, которое не подтверждено мастер файлом АФС.

Требуются результаты исследований стабильности активной субстанции, рекомендованные в разделах 2, 4, 5, 7, 8 настоящих Требований. Если характеристики качества (содержание примесей) АФС изменены таким

образом, что влияют на стабильность лекарственного препарата, рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, дополнительные данные по долгосрочному и ускоренному исследованию стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий.

9.13. Изменения процесса производства АФС: существенные изменения в процессе производства АФС, которые могут значительно влиять на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата.

Если характеристики качества (например, физические характеристики, состав примесей) АФС изменены так, что может подвергнуться риску ее стабильность, рекомендуется получить, согласно разделам 2, 4, 5, 7, 8 настоящих Требований, сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности АФС до и после изменения:

i) для АФС, известных как стабильные, в течение трех месяцев, по крайней мере, одной серии опытно-промышленного масштаба;

ii) для АФС, известных как нестабильные, в течение шести месяцев, по крайней мере, трех серий опытно-промышленного масштаба.

Если характеристики качества АФС изменены так, что может быть затронута стабильность лекарственного препарата, рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, дополнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий.

9.14. Изменение состава (вспомогательных веществ) лекарственного препарата: качественные или количественные изменения одного или более вспомогательных веществ, которые могут значительно повлиять на безопасность, качество или эффективность лекарственного препарата.

Для обычных дозированных лекарственных форм (например, твердая дозированная форма с немедленным высвобождением, раствор) и в случае,

если известно, что АФС является стабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий.

Для лекарственных форм, с высвобождением, отличным от стандартного (например, форма с модифицированным высвобождением, таблетки, диспергируемые в полости рта, и др.), и в случае, если известно, что АФС является нестабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение 6 месяцев, по крайней мере, для 3 первичных серий. Две из 3 серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.

9.15. Изменение массы оболочки дозированных лекарственных форм для приема внутрь или изменение в массе оболочек капсул: устойчивые в желудке, лекарственные формы с модифицированным или отложенным высвобождением, для которых оболочка является критическим фактором механизма высвобождения.

Требуется представить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех опытно-промышленных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.

9.16. Изменение концентрации в однодозовом, полностью используемом парентеральном лекарственном препарате, когда количество АФС в единице дозы (например, дозировка) остается прежним.

Требуется представить сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.

9.17. Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата: существенные изменения в процессе производства, которые могут повлиять на безопасность, качество или эффективность лекарственного препарата.

Если характеристики качества (например, физические характеристики, состав примесей) лекарственного препарата изменены так, что может подвергнуться риску его стабильность, рекомендуется получить сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности до и после изменения:

i) для обычных дозированных форм (например, твердые дозированные формы с обычным высвобождением, растворы) и в случае, если известно, что АФС является стабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий;

ii) для лекарственных форм, с высвобождением, отличным от стандартного (например, форма с модифицированным высвобождением, таблетки, диспергируемые в полости рта, и др.), и в случае, если известно, что АФС является нестабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных

серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.

9.18. Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата: применение нестандартного метода конечной стерилизации.

Если показатели качества (например, физические характеристики, состав примесей) лекарственного препарата изменены так, что может подвергнуться риску его стабильность, рекомендуется получить сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности до и после изменения:

i) для обычных дозированных лекарственных форм (например, твердая дозированная форма с обычным высвобождением, растворы) и в случае, если известно, что АФС является стабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий;

ii) для лекарственных форм, с высвобождением, отличным от стандартного (например, форма с модифицированным высвобождением, таблетки, диспергируемые в полости рта, и др.), и в случае, если известно, что АФС является нестабильной, рекомендуется представить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.

9.19. Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата: применение или увеличение избытка АФС.

Если характеристики качества (например, содержание АФС, состав примесей) лекарственного препарата изменены так, что может подвергнуться риску его стабильность, рекомендуется получить сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности до и после изменения:

i) для обычных лекарственных форм (например, твердая лекарственная форма с обычным высвобождением, растворы) и в случае, если известно, что АФС является стабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований, стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий;

ii) для лекарственных форм, с высвобождением, отличным от стандартного (например, форма с модифицированным высвобождением, таблетки, диспергируемые в полости рта, и др.), и в случае, если известно, что АФС является нестабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.

9.20. Изменение размера серии (включая диапазон размера серии) лекарственного препарата: изменение относится ко всем другим лекарственным формам, произведенным путем сложных процессов производства.

Если показатели качества (например, состав и содержание примесей) лекарственного препарата изменены так, что может подвергнуться риску его

стабильность, рекомендуется получить сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности до и после изменения:

i) для обычных лекарственных форм (например, произведенных, путем сложных производственных процессов, растворы) и в случае, если известно, что АФС является стабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий;

ii) для лекарственных форм, с высвобождением, отличным от стандартного (например, форма с модифицированным высвобождением, таблетки, диспергируемые в полости рта, и др.), и в случае, если известно, что АФС является нестабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.

9.21. Изменение первичной упаковки лекарственного препарата, влияющее на качественный и количественный состав стерильного лекарственного препарата.

В случае применения менее защищающей упаковки или риска взаимодействия упаковки с лекарственным препаратом рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.

9.22. Изменение качественного и количественного состава первичной упаковки лекарственного препарата, снижающее защитные свойства упаковки и обуславливающее изменения в условиях хранения и (или) уменьшение срока годности (срока хранения).

В случае применения менее защищающей упаковки или риска взаимодействия упаковки с лекарственным препаратом, преимущественно для мягких и жидких дозированных лекарственных форм, рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности лекарственного препарата в течение в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.

9.23. Изменение первичной упаковки лекарственного препарата: изменение вида упаковки или добавление новой упаковки стерильного лекарственного препарата.

В случае применения менее защищающей упаковки или риска взаимодействия упаковки с лекарственным препаратом, преимущественно для мягких и жидких дозированных лекарственных форм, рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности лекарственного препарата, в течение в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.

9.24. Изменение формы, размеров или укупорки первичной упаковки: изменение формы или размеров которых является важной характеристикой упаковочного материала, которая может значительно повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата

Если характеристики качества (например, состав и содержание примесей) лекарственного препарата изменены так, что может подвергнуться

рisku ее стабильность, рекомендуется получить сравнительные данные долгосрочных и ускоренных испытаний стабильности до и после изменения:

i) для обычных лекарственных форм (например, произведенных путем сложных производственных процессов, растворы) и в случае, если известно, что АФС является стабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для двух опытно-промышленных серий;

ii) для лекарственных форм, с высвобождением, отличным от стандартного (например, форма с модифицированным высвобождением, таблетки, диспергируемые в полости рта, и др.), и в случае, если известно, что АФС является нестабильной, рекомендуется предоставить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.

9.25. Изменение размера упакованного лекарственного препарата: изменение массы (объема) наполнения многодозового (или однодозового) парентерального лекарственного препарата.

Если характеристики качества (например, состав и содержание примесей) лекарственного препарата изменены так, что может подвергнуться риску его стабильность, рекомендуется получить, согласно разделам 3, 4, 6, 8 настоящих Требований, сравнительные результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности лекарственного препарата до и после изменения в течение шести месяцев, по крайней мере, для трех первичных серий. Две из трех серий должны быть, по крайней мере, опытно-промышленного масштаба. Третья серия может быть меньшей.

Продолжение испытаний стабильности

9.26. Для изменений типа IA и IB, для которых требуется получение данных по стабильности лекарственного препарата, необходимы соответствующие дальнейшие исследования серий, подвергаемых испытаниям стабильности в соответствии с обязательством.

9.27. Для изменений типа II, для которых требуется получение данных по стабильности лекарственного препарата, по меньшей мере, первая серия промышленного масштаба, произведенная в соответствии с утвержденными изменениями, должна быть исследована в условиях долгосрочных испытаний стабильности с использованием таких же протоколов испытаний, что и предложенные ранее, на протяжении всего срока хранения.

Результаты этих исследований стабильности должны быть предоставлены по требованию, и уполномоченный орган государства-члена Союза должен быть проинформирован относительно каких-либо проблем, возникших в исследованиях стабильности.

Анализ данных

9.28. Если представленные данные долгосрочных (при температуре 25 °C и относительной влажности 60 % или температуре 30 °C и относительной влажности 60 % (65 %) и ускоренных испытаний (при температуре 40 °C и относительной влажности 75 %) или данные для лекарственных препаратов на водной основе в полупроницаемых контейнерах свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния изменения на стабильность лекарственного препарата, как правило, может быть оставлен изначально установленный период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения); при этом необходимо основываться на сравнении изначально представленных и новых данных. Однако если данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии изменения

на стабильность лекарственного препарата, может быть установлен новый срок годности (срок хранения). В таких обстоятельствах возможно применение экстраполяции данных.

9.29. Если данные долгосрочных испытаний подтверждены данными при ускоренных или промежуточных условиях испытаний, период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения) могут быть продлены за пределы окончания долгосрочных испытаний. Как правило, в тех случаях, когда данные долгосрочных и ускоренных испытаний остаются практически без изменений с течением времени и имеют небольшую вариабельность или отсутствие вариабельности, предлагаемый период до проведения повторных испытаний может быть экстраполирован до удвоения длительности долгосрочных испытаний, но не более, чем на 12 месяцев от имеющихся данных долгосрочных испытаний. Допустимая степень экстраполяции, следующая из изменений в АФС или лекарственном препарате, оказывающих негативное влияние на стабильность, будет сильно зависеть от изменений, происходящих со временем, вариабельности наблюдаемых данных, предлагаемых условий хранения и объема представленных статистических анализов. Каждый случай следует рассматривать в индивидуальном порядке.

Приложение 1

Условия проведения долгосрочных испытаний стабильности в зависимости от климатических зон

Таблица 1.1 – Рекомендуемые условия проведения долгосрочных испытаний 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 испытаний (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 испытаний стабильности для стран ВОЗ по регионам

Название страны	Условия проведения долгосрочных испытаний (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 %
Бурунди	30 °С / 65 %
Габон	30 °С / 65 %
Гамбия	30 °С / 65 %
Гана	30 °С / 75 %
Гвинея	30 °С / 65 %
Гвинея-Бисау	30 °С / 65 %
Демократическая Республика Конго	30 °С / 65 %
Замбия	30 °С / 60 % или 30 °С / 65 %
Зимбабве	30 °С / 75 %
Кабо-Верде	30 °С / 65 %
Камерун	30 °С / 75 %
Кения	30 °С / 65 %
Коморские острова	30 °С / 65 %
Конго	30 °С / 65 %
Кот-д'Ивуар	30 °С / 65 %
Лесото	30 °С / 75 %
Либерия	30 °С / 65 %
Мадагаскар	30 °С / 65 %
Маврикий	30 °С / 65 %
Мавритания	30 °С / 65 %
Малави	30 °С / 60 %

Продолжение таблицы 1.2

Название страны	Условия проведения долгосрочных испытаний (температура/относительная влажность)
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 %
Бразилия	30 °C / 75 %
Боливарианская Республика Венесуэла	30 °C / 70 % или 30 °C / 75 %
Гаити	30 °C / 65 %
Гайана	30 °C / 70 % или 30 °C / 75 %
Гватемала	30 °C / 65 %
Гондурас	30 °C / 65 %
Гренада	30 °C / 65 %
Доминиканская Республика	30 °C / 65 %
Канада	30 °C / 65 %
Колумбия	30 °C / 75 %
Коста-Рика	30 °C / 65 %
Куба	30 °C / 75 %
Мексика	25 °C / 60 %
Никарагуа	30 °C / 65 %
Панама	30 °C / 75 %
Парагвай	30 °C / 65 %
Перу	30 °C / 75 %
Сент-Винсент и Гренадины	30 °C / 75 %
Сент-Люсия	30 °C / 75 %
Сент-Китс и Невис	30 °C / 65 %
Соединенные Штаты Америки	30 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Содружество Доминики	30 °C / 65 %
Суринам	30 °C / 70 % или 30 °C / 75 %
Тринидад и Тобаго	30 °C / 65 %
Чили	30 °C / 65 %
Зль-Сальвадор	30 °C / 65 %
Эквадор	30 °C / 65 %

Продолжение таблицы 1.2

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

Продолжение таблицы 1.2

Название страны	Условия проведения долгосрочных испытаний (температура/относительная влажность)
Саудовская Аравия	30 °C / 65 %
Сирийская Арабская Республика	25 °C / 60 %
Сомали	30 °C / 65 %
Судан	30 °C / 65 %
Тунис	25 °C / 60 %
Европейский регион	
Австрия	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Азербайджан	30 °C / 65 %
Албания	25 °C / 60 %
Андорра	25 °C / 60 %
Армения	25 °C / 60 %
Беларусь	25 °C / 60 %
Бельгия	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Болгария	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Босния и Герцеговина	25 °C / 60 %
Бывшая югославская Республика Македония	25 °C / 60 % ОВ или 30 °C / 65 %
Венгрия	25 °C / 60 % ОВ или 30 °C / 65 %
Германия	25 °C / 60 % ОВ или 30 °C / 65 %
Греция	25 °C / 60 % ОВ или 30 °C / 65 %
Грузия	25 °C / 60 %
Дания	25 °C / 60 % ОВ или 30 °C / 65 % ОВ
Израиль	30 °C / 70 % ОВ или 30 °C / 75 % ОВ
Ирландия	25 °C / 60 % ОВ или 30 °C / 65 % ОВ
Исландия	25 °C / 60 %
Испания	25 °C / 60 % ОВ или 30 °C / 65 %
Италия	25 °C / 60 % ОВ или 30 °C / 65 %
Казахстан	25 °C / 60 %
Кипр	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Кыргызстан	25 °C / 60 %
Латвия	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Литва	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Люксембург	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Мальта	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Монако	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Нидерланды	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Норвегия	25 °C / 60 %
Польша	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Португалия	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Республика Молдова	25 °C / 60 %
Российская Федерация	25 °C / 60 %
Румыния	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Сан-Марино	25 °C / 60 %
Сербия	25 °C / 60 %
Словакия	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Словения	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Соединенное Королевство Великобритании	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Таджикистан	25 °C / 60 %
Туркменистан	25 °C / 60 %
Турция	25 °C / 60 %
Узбекистан	25 °C / 60 %
Украина	25 °C / 60 %
Финляндия	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Франция	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Хорватия	25 °C / 60 %

Окончание таблицы 1.2

Название страны	Условия проведения долгосрочных испытаний (температура/относительная влажность)
Черногория	25 °C / 60 %
Чешская Республика	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Швейцария	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Швеция	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Эстония	25 °C / 60 % или 30 °C / 65 %
Юго-восточный азиатский регион	
Бангладеш	30 °C / 65 %
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

Декларирование 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 и, при необходимости, указывать в маркировке лекарственного препарата.

2. Условия хранения лекарственного препарата должны основываться на оценке данных по исследованию стабильности лекарственного препарата, представленных на момент подачи регистрационного досье.

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

Основные указания условий хранения

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

5. Формулировка указаний по хранению лекарственного препарата приведена в таблице 2.1 приложения 2. Другие указания в маркировке допускаются только в тех случаях, если этого нельзя избежать, а также

документально подтверждено, что приведенные в таблице 2.1 приложения 2 условия хранения являются неподходящими. Предложенные условия хранения должны быть достижимы на практике и подтверждены соответствующими данными.

Таблица 2.1 приложения 2 – Указания по маркировке лекарственного препарата в зависимости от условий проведения испытаний стабильности

Условия проведения испытаний, при которых подтверждена стабильность (температура/относительная влажность)	Указание по маркировке	Дополнительное указание в маркировке ¹⁾ (если необходимо)
Долгосрочные испытания при (25 ± 2) °С и (60 ± 5) % и ускоренные при (40 ± 2) °С и (75 ± 5) %	Нет ³⁾	«Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать»
Долгосрочные испытания при (30 ± 2) °С и (65 ± 5) % и ускоренные при (40 ± 2) °С и (75 ± 5) %	Нет ³⁾	«Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать»
Долгосрочные испытания при (25 ± 2) °С и (60 ± 5) % и промежуточные при (30 ± 2) °С (60 ± 5) % или (65 ± 5) %	«Хранить при температуре не выше 30 °С»	«Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать»
Долгосрочные испытания при (30 ± 2) °С и (65 ± 5) %	«Хранить при температуре не выше 30 °С»	«Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать»
Долгосрочные испытания при (25 ± 2) °С и (60 ± 5) %	«Хранить при температуре не выше 25 °С»	«Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать»
Долгосрочные испытания 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 быть необходимо дополнительное указание в маркировке.

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

³⁾ В характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению должно быть следующее указание: «Для лекарственного препарата не требуются специальные условия хранения».

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

⁵⁾ Такое указание следует использовать только при необходимости.

Другие специальные указания относительно хранения

6. Лекарственные препараты следует помещать в упаковку, обеспечивающую их стабильность и предотвращающую снижение качества.

Указание в маркировке специальных условий хранения не следует использовать для компенсации неправильно выбранной упаковки или упаковки низкого качества. Тем не менее, чтобы подчеркнуть необходимость специальных мер предосторожности для потребителя, могут быть применены следующие указания, представленные в таблице 2.2 приложения 2.

Таблица 2.2 приложения 2 – Дополнительные указания по маркировке лекарственных препаратов в зависимости от упаковки

Проблема при хранении	Дополнительные указания в маркировке ¹⁾ в зависимости от упаковки
Чувствительность к влаге	Хранить в плотно укупорежном 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⁾ В инструкции по медицинскому применению и на вторичной упаковке (если на ней имеется место) следует привести обоснование подобных указаний в маркировке (например, «для защиты от воздействия света»). ²⁾ Информация об определении чувствительности к свету 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 приложения 2, должно быть в следующей формулировке: «Для лекарственного препарата не требуются специальные температурные условия хранения», если это необходимо.

Декларирование условий хранения для АФС

7. Условия хранения АФС должны основываться на оценке данных по исследованию стабильности АФС, представленных на момент подачи регистрационного досье. 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

Примеры параметров для исследования стабильности

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

2. Для лекарственных препаратов показатели 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. Такой контроль должен проводиться, по крайней мере, в начале и в конце срока хранения. Такие исследования обычно должны быть представлены как часть программы разработки лекарственного препарата, например, в рамках первоначального изучения стабильности.

Контроль микробиологической чистоты при последующих изучениях стабильности не проводится, если только не были сделаны изменения, которые могут повлиять на уровень микробиологического загрязнения.

4. Не все параметры, перечисленные в списке, должны быть проверены в каждой точке контроля. Это относится особенно к испытанию стерильности, которое можно проводить для большинства стерильных лекарственных препаратов в начале и конце периода испытаний стабильности.

При испытаниях на пирогенность и бактериальные эндотоксины можно ограничиться испытанием на момент выпуска.

Для стерильных лекарственных форм, упакованных в запаянные стеклянные ампулы, микробиологические испытания могут быть проведены 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 периода испытания стабильности. Если данные, полученные при долгосрочных испытаниях стабильности, предоставленные в уполномоченный орган государства-члена союза, на момент регистрации не охватывают весь период срока хранения, то уровень микробиологической чистоты в последней точке контроля тоже должен быть определен.

5. Список параметров, представленный для каждой лекарственной формы, может быть дополнен другими параметрами или сокращен (например, испытание на запах должен проводиться, только если необходимо, и принимая во внимание безопасность данного испытания для аналитика).

Если есть вероятность того, что контакт укупорки с лекарственным препаратом повлияет на его стабильность, или произойдут изменения в системе упаковки (укупорки), то испытания стабильности лекарственного препарата дополнительно проводят в горизонтальном («лежащем») или в перевернутом положении и отражают в протоколе.

6. Таблетки

Необходимо провести испытание на растворение (или распадаемость, если необходимо), содержание воды и прочность на истирание.

7. Капсулы

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

Для мягких желатиновых капсул: тест на растворение (или распадаемость, если необходимо), микробиологическая чистота, рН, герметичность.

8. Эмульсии, суспензии и растворы для приема внутрь

Необходимо оценить образование осадка, прозрачность (для растворов), рН, вязкость, микробиологическую чистоту. Дополнительно для суспензий – дисперсность, реологические свойства, средний размер частиц и их распределение. Также могут быть оценены полиморфные превращения, если это применимо. Дополнительно для эмульсий – разделение фаз, средний размер и распределение частиц.

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

Следует определять содержание воды и время смешивания. Лекарственные препараты в форме раствора или суспензии должны оцениваться после приготовления, как описано выше в «Эмульсии, суспензии и растворы для приема внутрь», через максимально рекомендованный период использования, указанный на этикетке.

10. Дозированные аэрозоли для ингаляций и дозированные назальные аэрозоли

Необходимо проверять аэрозольную упаковку (герметичность, проверку клапана, число доз в контейнере), однородность высвобождаемой дозы (однородность дозирования), аэродинамическое распределение, содержание воды, микробиологическую чистоту, миграцию соединений из пластиковых и резиновых компонентов контейнера, укупорки и насоса, потерю влаги, наличие инородных механических включений. Аэрозоли должны храниться в вертикальном и перевернутом на бок положении.

Необходимо также проверять внешний вид компонентов клапанно-распылительной системы, коррозию внутри контейнера, износ прокладок и состояние иных составных частей контейнера.

11. Спреи назальные

Оцениваются: прозрачность (для растворов), микробиологическая чистота, рН, распределение по размеру капелек или частиц, потеря массы, инородные механические включения, миграция соединений из пластиковых

и резиновых компонентов контейнера, укупорки и насоса, для суспензий необходимо определение размера частиц.

Для дозированных спреев оценивают дополнительно: однородность распыляемой дозы, количество разовых доз, однородность доставки дозы насосом разных контейнеров.

12. Глазные и ушные лекарственные препараты местного применения

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

Лекарственные препараты местного применения должны быть оценены по параметрам прозрачности, гомогенности, рН, способности к ресуспендированию, консистенции, вязкости, распределения частиц по размеру, (для суспензий, если выполнимо), микробиологической чистоте и потери массы (если необходимо).

Оценка глазных или ушных лекарственных препаратов (например, кремов, мазей, растворов и суспензий) должна включать следующие дополнительные параметры: стерильность, механические включения и экстрагируемые из упаковки вещества.

Оценка спреев местного применения должна включать: давление, потерю массы, вес нетто, доставку дозы, микробиологическую чистоту, распыление образца, содержание воды и распределение частиц по размерам (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.

Испытания стабильности порошков для инъекционных растворов должно включать оценку цвета, времени восстановления и содержание воды.

Специальные параметры, которые должны быть проанализированы в соответствующие интервалы в течение всего времени максимального рекомендованного периода использования для лекарственных препаратов в форме растворов, хранящихся при условиях, указанных на этикетке, должны включать: прозрачность, цвет, рН, стерильность, пирогенность (содержание эндотоксинов) и механические включения. Может быть необходимо проверить стерильность после растворения, например, в двухкамерных шприцах, если заявлено, что лекарственный препарат после растворения должен быть стерильным.

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

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

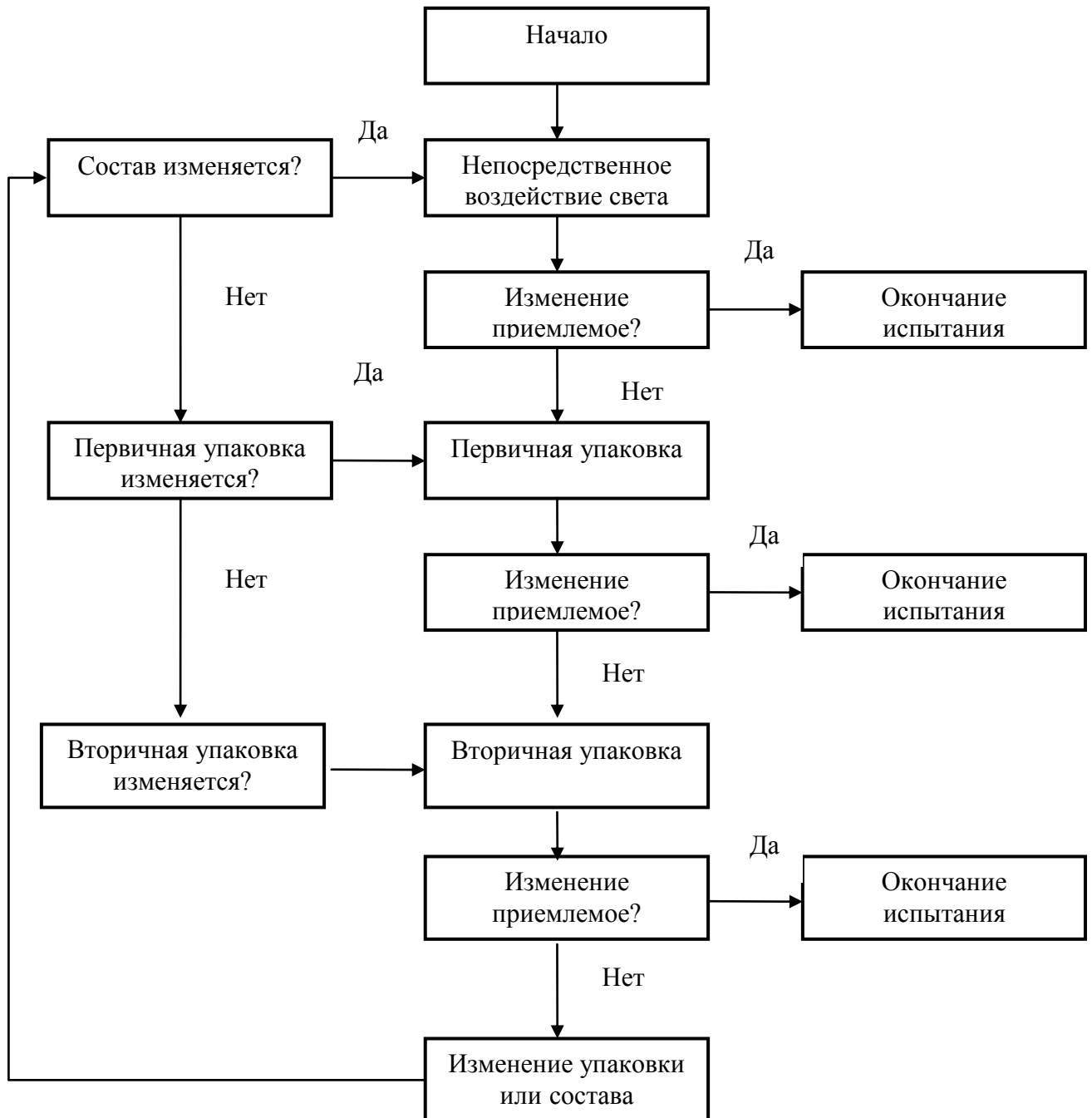
15. Парентеральные лекарственные препараты большого объема

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

16. Пластыри трансдермальные

Оцениваются: уровень высвобождения *in vitro*, герметичность, микробиологическая чистота.

Приложение 4

Схема принятия решений при испытании светочувствительности лекарственных средств

Приложение 5

Методика хининовой химической актинометрии

1. Ниже приведено подробное описание актинометрической методики контроля воздействия света от флуоресцентной лампы, генерирующей излучение в ближней ультрафиолетовой области (на основании исследований, проведенных FDA/Национальным институтом стандартов и технологий). 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. Помещают 10 мл раствора в бесцветную ампулу вместимостью 20 мл, герметически укупоривают и используют в качестве образца. Отдельно помещают 10 мл раствора в бесцветную ампулу вместимостью 20 мл (рис. 5.1), герметически укупоривают, заворачивают в алюминиевую фольгу для полной защиты от света и используют в качестве контрольного образца. Образец и контрольный образец подвергают воздействию источника света в течение заданного времени (часов). После прекращения воздействия источника света определяют оптическую плотность образца (A_T) и контрольного образца (A_0) при 400 нм. Рассчитывают разность показателей оптической плотности: $A = A_T - A_0$. Продолжительность воздействия света должна быть достаточной для обеспечения изменения оптической 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. 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. Могут быть использованы альтернативные формы упаковки при условии их соответствующей валидации. Допускается использование альтернативных валидированных химических актинометров.

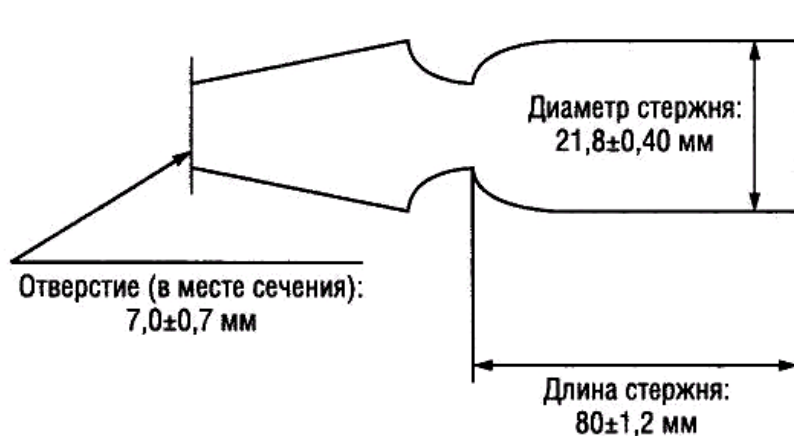
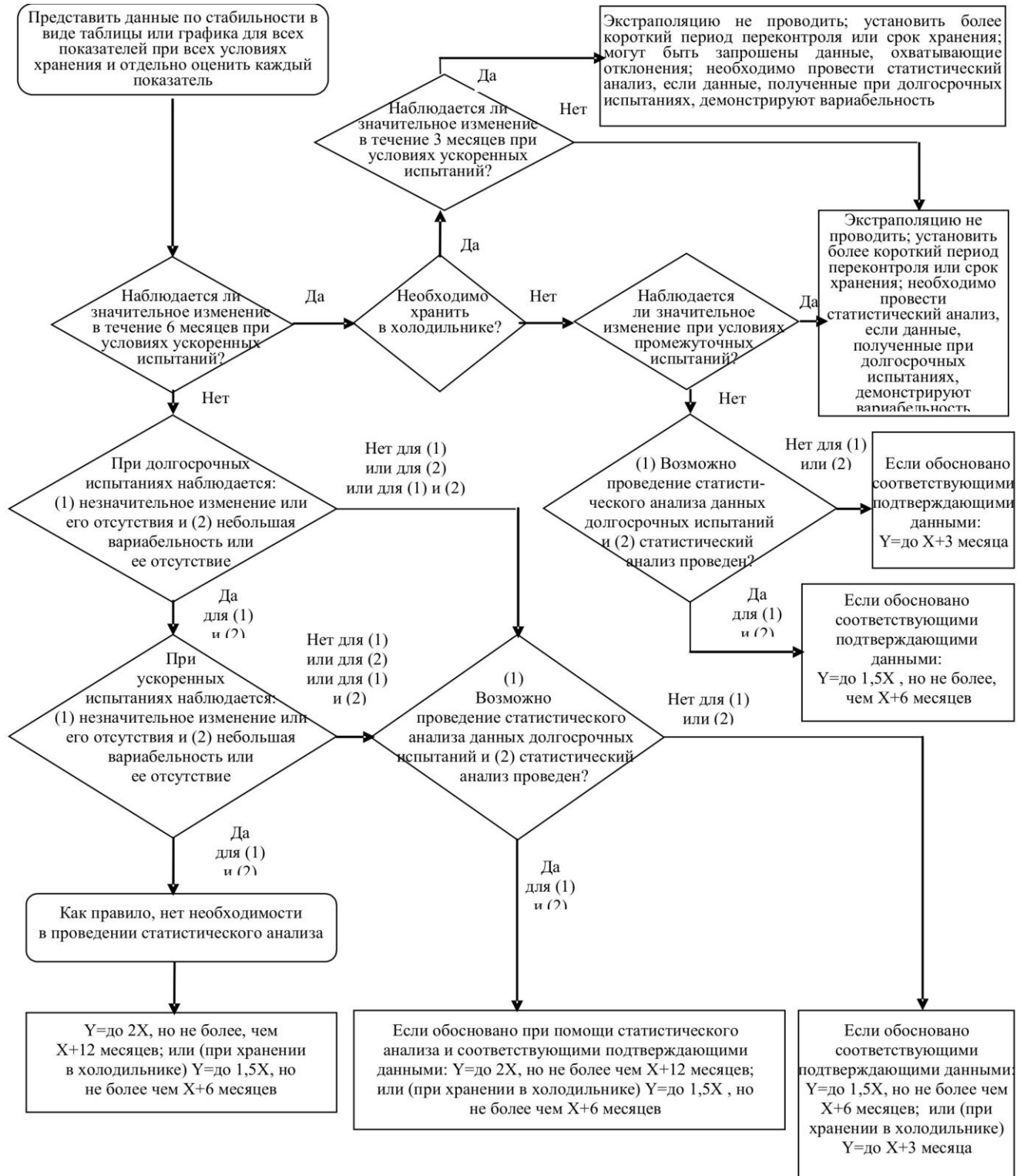


Рисунок 5.1 – Форма и размеры ампулы

Приложение 6

Схема решения по определению периода до проведения повторных испытаний или срока годности (срока хранения) для активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов (за исключением лекарственных препаратов, подлежащих замораживанию)



где X – продолжительность долгосрочных испытаний, для которых имеются данные;
Y – предложенный период до проведения повторных испытаний или срок годности (срок хранения).