

ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ КОЛЛЕГИЯ

РЕШЕНИЕ

«10» мая 2018 г.

№ 69

г. Москва

Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций

В соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, пунктом 2 статьи 3 и статьей 6 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и пунктом 3 перечня актов Евразийской экономической комиссии по вопросам регулирования общих рынков лекарственных средств и медицинских изделий в рамках Евразийского экономического союза на 2017 – 2019 годы (приложение к распоряжению Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 мая 2017 г. № 15) Коллегия Евразийской экономической комиссии **решила:**

1. Утвердить прилагаемые Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций.

2. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 6 месяцев с даты его официального опубликования.

Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии



Т. Саркисян

УТВЕРЖДЕНЫ

Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 10 мая 2018 г. № 69

ТРЕБОВАНИЯ **к исследованию стабильности лекарственных препаратов** **и фармацевтических субстанций**

I. Общие положения

1. Настоящие Требования разработаны в соответствии с Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года в целях установления порядка исследования стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций в государствах – членах Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, Союз) в дополнение к положениям Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы), Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77.

2. Требования к исследованиям стабильности биологических лекарственных средств установлены Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского

экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89.

3. Настоящие Требования применяются при планировании и проведении исследований стабильности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов на их основе, а также при составлении регистрационного досье. При этом в отношении фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов биологического (в том числе биотехнологического) происхождения настоящие Требования применяются в части, не противоречащей требованиям главы 8 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. К радиофармацевтическим, растительным фармацевтическим субстанциям, а также к лекарственным препаратам, полученным на их основе, настоящие Требования применяются в части, не противоречащей требованиям к исследованиям стабильности радиофармацевтических и растительных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, определяемым Евразийской экономической комиссией (далее – Комиссия).

4. Целями проведения исследований стабильности являются получение данных об изменении качества фармацевтической субстанции или лекарственного препарата с течением времени под влиянием различных факторов окружающей среды (температуры, влажности и света), а также установление рекомендуемых условий хранения и периода до повторных исследований стабильной фармацевтической субстанции, срока годности малоустойчивых фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов.

II. Определения

5. Для целей настоящих Требований используются понятия, которые означают следующее:

«выбор крайних вариантов (брекетинг)» (bracketing) – составление плана исследования стабильности таким образом, чтобы исследованию подвергались пробы только с крайними (предельными) значениями определенных факторов в ряду во всех временных точках контроля, используемых при проведении полных исследований. План предполагает, что стабильность проб с промежуточными значениями факторов в ряду приравнивается к стабильности проб с крайними значениями;

«данные, дополнительно подтверждающие стабильность» (supporting stability data) – данные, которые не являются основными данными о стабильности, полученными в ходе формализованных (стандартно выполняемых в соответствии с предъявляемыми к этим исследованиям требованиями) исследований. Такие данные дополнительно обосновывают аналитические методики, предложенный период до повторных исследований или срок годности, а также условия хранения;

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

«дата проведения повторных исследований» (re-test data) – дата, после которой следует повторно провести исследования

стабильной фармацевтической субстанции для подтверждения ее соответствия спецификации и, соответственно, пригодности для производства определенного лекарственного препарата;

«дата производства серии» – дата выполнения первой операции, предусматривающей смешивание фармацевтических субстанций с другими ингредиентами лекарственного препарата. Для фармацевтических субстанций датой производства серии считается начальная дата операции по фасовке и упаковке. Для лекарственных препаратов, состоящих из одной фармацевтической субстанции в первичной упаковке, датой производства считается начальная дата наполнения первичной упаковки;

«долгосрочные исследования» (long term testing) – исследования стабильности физических, химических, биологических, биофармацевтических и микробиологических характеристик фармацевтической субстанции или лекарственного препарата в целях определения периода до повторных исследований для подтверждения ранее установленного срока годности и (или) условий хранения, указанных в информации о лекарственном препарате;

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

«значимое изменение лекарственного препарата» (significant change of the drug product) – одно из следующих изменений:

5-процентное изменение содержания или несоответствие критериям приемлемости по активности (potency) (при использовании биологических или иммунологических методов);

превышение критерия приемлемости продукта деградации;

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

несоответствие критерию приемлемости по значению pH (при наличии данного показателя в спецификации);

несоответствие критерию приемлемости при растворении 12 единиц дозированного лекарственного препарата (при наличии данного показателя в спецификации);

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

«исследования принудительной деградации (разложения)» (forced degradation testing studies) – исследования, направленные на преднамеренную деградацию пробы. Если не обосновано иное, такие исследования следует проводить при разработке фармацевтической субстанции, данные исследований используются для оценки общей фоточувствительности материала при разработке методики и (или) для выяснения путей его деградации (разложения);

«климатические зоны» (climatic zones) – зоны, деление на которые основано на преобладающих ежегодных климатических условиях;

«комнатная температура» – обычные условия окружающей среды;

«критическое изменение лекарственного препарата или фармацевтической субстанции» – изменение, влияющее на

эффективность, безопасность и (или) качество лекарственного препарата или фармацевтической субстанции;

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

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

«многодозовая упаковка» – первичная упаковка лекарственного препарата, которая позволяет последовательно отбирать дозы лекарственного препарата из общего количества доз, содержащихся в этой упаковке, не изменяя при этом безопасность, концентрацию, качество и микробиологическую чистоту оставшейся части лекарственного препарата;

«новая фармацевтическая субстанция», «новая молекулярная структура» (new molecular entity) – фармацевтическая субстанция,

содержащая молекулу нового химического вещества, отсутствующего в составе какого-либо зарегистрированного лекарственного препарата, в том числе новую соль, эфир или производное (с нековалентной связью) фармацевтической субстанции, разрешенной для применения;

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

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

«первичная серия» (primary batch) – серия фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, которая используется в формализованных исследованиях стабильности для установления периода до повторных исследований или установления срока годности и данные о стабильности которой включаются в регистрационное досье. Объем первичной серии для фармацевтической субстанции должен быть не менее объема опытно-промышленной серии. Для лекарственного препарата объемы 2-й или 3-й серии должны быть не менее объемов опытно-промышленных серий, объем 3-й серии может быть меньше при условии ее репрезентативности в отношении критических стадий производства. Первичные серии могут быть и промышленными;

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

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

«подтверждающие исследования» (confirmatory studies) – исследования, проводимые для определения характеристик фотостабильности в стандартизированных условиях, установленных настоящими Требованиями, Фармакопеей Союза или фармакопеями государств-членов. Такие исследования проводятся для определения мер предосторожности, требуемых при производстве или приготовлении фармацевтической субстанции или разработке состава лекарственного препарата для уменьшения воздействия света, а также необходимости использования светостойчивой упаковки и (или)

специальной маркировки. Для подтверждающих исследований серию (серии) следует выбирать в соответствии с указаниями по выбору серий для долгосрочных и ускоренных исследований, описанных в разделах III и IV настоящих Требований;

«полупроницаемые упаковки (контейнеры)» (semi-permeable containers) – контейнеры, которые позволяют проникать растворителю (обычно воде), но препятствуют потере растворенного вещества;

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

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

«промышленная серия» (production batch) – серия фармацевтической субстанции или лекарственного препарата промышленного масштаба, произведенная в производственном помещении с использованием производственного оборудования так, как это указано в регистрационном досье лекарственного препарата;

«серии, подвергаемые исследованиям стабильности в соответствии с обязательством» (commitment batches) – промышленные серии фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, исследования стабильности которых начаты или окончены после регистрации в соответствии с обязательством, взятым на себя

заявителем во время проведения процедур в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы и указанным в регистрационном досье;

«спецификация на выпуск», «спецификация при выпуске» (release specification) – перечень показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, с помощью которых определяется качество лекарственного препарата на момент выпуска;

«спецификация на срок годности (срок хранения)» (shelf life specification) – перечень показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, которым должны соответствовать фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат в течение срока их годности»;

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

«стабильная субстанция» (stable substance) – фармацевтическая субстанция, соответствующая спецификации при ее хранении при температуре 25 °С и относительной влажности 60 процентов или при температуре 30 °С и относительной влажности 60 процентов (65 процентов) в течение 2 лет, а также при температуре 40 °С и относительной влажности 75 процентов в течение 6 месяцев;

«стрессовые исследования лекарственного препарата» (stress testing of the medicinal product) – исследования, проводимые для оценки влияния более неблагоприятных условий, чем условия ускоренных исследований хранения, и включающие в себя исследования на фотостабильность и исследования параметров, специфических для определенных лекарственных форм;

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

«существующая фармацевтическая субстанция» (existing API) – фармацевтическая субстанция, которая входит в состав лекарственного препарата, зарегистрированного на территории Союза;

«ускоренные исследования» (accelerated testing) – исследования, спланированные с целью ускорения химической деградации или физического изменения фармацевтической субстанции либо лекарственного препарата посредством создания неблагоприятных условий хранения и являющиеся частью формализованной программы исследования стабильности. Такие данные дополнительно к результатам долгосрочных исследований стабильности используются для оценки более отдаленных химических эффектов в условиях неускоренных исследований, а также для оценки влияния кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке, которые могут возникнуть при транспортировке. Результаты ускоренных исследований не всегда позволяют прогнозировать физические изменения;

«условия хранения» – оптимальные параметры окружающей среды (температура, влажность окружающего воздуха, световой режим и др.) и правила обращения (меры предохранения от порчи и др.), необходимые для обеспечения сохранения качества лекарственного препарата или фармацевтической субстанции;

«формализованная программа исследований стабильности» – задокументированная программа исследований стабильности, которая включает в себя ряд исследований (условий хранения), однотипных для данной химической группы фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов;

«формализованное исследование» – исследование, стандартно выполняемое в соответствии с предъявляемыми к нему требованиями;

«экстраполяция» – способ получения информации о будущих данных на основании имеющихся данных.

Для целей настоящих Требований понятие «субстанция для фармацевтического применения (использования)» применяется в значении, определенном в Информационном справочнике понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, предусмотренном Рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии от 2 мая 2017 г. № 12, понятие «фармацевтическая субстанция» – в значении, определенном Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года.

III. Исследования стабильности новых фармацевтических субстанций

1. Общие положения

6. В настоящем разделе рассматривается информация о стабильности новых фармацевтических субстанций, которую следует указывать в регистрационном досье.

Положения настоящего раздела не применяются при составлении заявлений о регистрации лекарственного препарата с упрощенным

регистрационным досье, заявлений о внесении изменений в регистрационное досье, заявлений о получении разрешения на проведение клинических исследований и т. п.

Данные о стабильности фармацевтической субстанции являются неотъемлемой частью системного подхода к оценке ее стабильности.

7. Стабильность фармацевтической субстанции устанавливается ее производителем на основании результатов исследований стабильности и необходима для определения периода до повторных исследований стабильных фармацевтических субстанций или срока годности малоустойчивых фармацевтических субстанций.

8. Перед проведением исследований производителем (заявителем) составляется программа исследования стабильности фармацевтической субстанции, включающая в себя виды планируемых исследований (стрессовые, ускоренные и долгосрочные), выбор серий, описание системы «контейнер – укупорка», исследуемые характеристики, аналитические методики, частоту исследований, условия хранения.

2. Стрессовые исследования

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

10. Для подтверждения идентифицированных продуктов и путей деградации могут быть дополнительно представлены данные, опубликованные в научной литературе. Отдельное исследование

определенных продуктов деградации может не понадобиться, если обосновано, что они не образуются в условиях ускоренных или долгосрочных исследований. Если таких данных нет, то необходимо провести стрессовые исследования.

11. Стрессовые исследования проводятся на одной серии фармацевтической субстанции. Такие исследования включают в себя исследования влияния температур, превышающих температуру при ускоренных исследованиях с последовательным ее повышением на 10 °С (например, 50 °С, 60 °С и т. д.), влияния влажности (например, относительной влажности 75 процентов и выше), а также при необходимости окисление и фотолиз. Если фармацевтическая субстанция представляет собой раствор или суспензию, в ходе исследования стабильности необходимо оценить их способность к гидролизу в широком интервале pH.

12. Оценка фотостабильности – неотъемлемая часть стрессовых исследований. Условия исследований на фотостабильность описаны в разделе V настоящих Требований.

13. Для установления путей деградации, а также разработки и валидации соответствующих аналитических методик требуется исследование продуктов деградации в стрессовых условиях. Однако если те или иные продукты деградации в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не образуются, самостоятельно их исследовать не требуется.

14. Результаты стрессовых исследований составляют неотъемлемую часть информации, представляемой уполномоченному органу государства-члена в регистрационном досье лекарственного препарата.

3. Выбор серий

15. Данные, полученные в ходе формализованных исследований стабильности, необходимо представить не менее чем для 3 первичных серий фармацевтической субстанции. При производстве опытно-промышленной серии фармацевтической субстанции ее необходимо получить тем же путем синтеза, а также с использованием метода и технологии производства, имитирующих окончательный процесс, который будет использован для производства промышленных серий.

16. Качество фармацевтической субстанции в целом для серий, подвергаемых исследованию стабильности, должно быть репрезентативным в отношении качества продукта, который будет производиться в промышленном масштабе. Допускается представлять иные обосновывающие данные.

4. Система «контейнер – укупорка»

17. Исследования стабильности должны проводиться в отношении фармацевтической субстанции, упакованной с использованием системы «контейнер – укупорка», использующейся при хранении и реализации этой фармацевтической субстанции, или путем ее имитации.

5. Спецификация на выпуск и спецификация на срок годности

18. Исследование стабильности включает в себя исследование таких свойств фармацевтической субстанции, которые подвержены изменениям в ходе хранения и, вероятнее всего, будут влиять на качество, безопасность и (или) эффективность. Исследование должно охватывать, если применимо, физические, химические, биологические и микробиологические показатели. Необходимо использовать

валидированные в соответствии с руководством по валидации аналитических методик, утверждаемым Комиссией, аналитические методики, свидетельствующие о стабильности. Необходимость и объем исследований, подлежащих повторению, зависят от результатов валидационных исследований.

19. Методики исследований должны позволять достоверно определять содержание фармацевтической субстанции и продуктов ее деградации в смеси друг с другом.

20. Спецификации должны устанавливать методики исследований, допустимые пределы содержания примесей и продуктов деградации фармацевтической субстанции.

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

6. Частота исследований

21. При проведении долгосрочных исследований частота исследований должна обеспечивать установление профиля стабильности фармацевтической субстанции. Частота исследований фармацевтической субстанции, предлагаемый период до повторных исследований которой составляет не менее 12 месяцев, в долгосрочных условиях хранения, как правило, составляет каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года, а затем ежегодно в течение всего предлагаемого периода до повторного исследования.

22. В условиях 6-месячного ускоренного исследования следует использовать не менее 3 временных точек, включая начальную и конечную (например, 0, 3 и 6 месяцев). Если исходя из опыта разработки ожидается, что результаты ускоренных исследований, по всей вероятности, будут граничить с критериями значимых изменений, то необходимо провести расширенные исследования путем добавления проб в конечной временной точке либо путем включения четвертой временной точки в протокол исследования.

23. Если вследствие значимого изменения по результатам ускоренного хранения необходимо провести исследования в промежуточных условиях хранения, рекомендуется провести 12-месячное исследование не менее чем в 4 временных точках, включая начальную и конечную (например, 0, 6, 9 и 12 месяцев).

7. Условия исследований

24. Фармацевтическую субстанцию необходимо исследовать в условиях (с соответствующими допустимыми отклонениями в условиях хранения), позволяющих изучить ее термическую стабильность и, если необходимо, чувствительность к действию влаги. Условия и продолжительность исследований выбираются таким образом, чтобы соответствовать условиям и периоду при хранении, реализации и последующем применении.

25. Используемые при проведении исследований приборы должны контролировать условия хранения в рамках соответствующих диапазонов, описанных в настоящих Требованиях. Условия хранения должны отслеживаться и регистрироваться используемыми приборами либо исследователем. Кратковременные изменения условий из-за открывания двери прибора для хранения принимаются как неизбежные.

В случае отклонения от условий хранения ввиду неисправности прибора последствия должны быть установлены и занесены в отчет, если предполагается, что это повлияло на результаты исследования стабильности. Последствия отклонений, которые превышают допустимые отклонения в условиях хранения в течение более чем 24 часов, должны быть проанализированы.

26. На момент подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата в уполномоченный орган (организацию) государства-члена долгосрочные исследования должны быть проведены в течение как минимум 12 месяцев с использованием количества серий, указанных в пункте 15 настоящих Требований, и продолжаться в течение всего предполагаемого периода до повторных исследований или срока годности. Дополнительные данные по результатам исследований стабильности, собранные в течение периода регистрации, представляются уполномоченному органу государства-члена. Данные, полученные при ускоренных и, если необходимо, при промежуточных исследованиях, могут быть использованы для оценки кратковременных отклонений от указанных в маркировке условий хранения (это может произойти при транспортировке).

27. Условия исследований фармацевтической субстанции при долгосрочных, ускоренных и, если необходимо, промежуточных исследованиях, приведены в таблицах 1 – 3.

28. Общие правила.

Таблица 1

Условия исследований «Общие правила»

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)
Долгосрочное [*]	25 ± 2 °C и 60 ± 5 %, или 30 ± 2 °C и 65 ± 5 % ^{**} , или 30 ± 2 °C и 75 ± 5 % ^{**}	12
Промежуточное ^{***}	30 ± 2 °C и 65 ± 5 %	6
Ускоренное	40 ± 2 °C и 75 ± 5 %	6

^{*} Условия, при которых будут проводиться долгосрочные исследования, определяются климатическими условиями, при которых намереваются хранить фармацевтическую субстанцию, и выбираются заявителем в соответствии с приложением № 1 к настоящим Требованиям. Исследования в неблагоприятных условиях могут быть альтернативными исследованиям при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5 % или температуре 30 ± 2 °C и относительной влажности 65 ± 5 %.

^{**} Выполняется при обращении лекарственных средств в странах климатических зон III и IV, определенных в приложении № 1 к настоящим Требованиям.

^{***} Если долгосрочные исследования проводятся при температуре 30 ± 2 °C и относительной влажности 65 ± 5 % или при температуре 30 ± 2 °C и относительной влажности 75 ± 5 %, то промежуточные исследования не проводятся

Условия, описанные в таблице 1, применяются, если к фармацевтической субстанции не применяются условия, описанные в пунктах 30 и 35 настоящих Требованиях. Могут применяться и иные условия хранения, если представлены экспериментально или аналитически подтвержденные обоснования.

29. Если в условиях ускоренных исследований в любой момент времени в течение 6 месяцев наблюдается значимое изменение, то должны проводиться дополнительно промежуточные исследования в рекомендованных в спецификации условиях хранения. Результаты должны оцениваться по отношению к критерию «значимое изменение» (это применимо в случае, если долгосрочные исследования проводятся при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности

60 ± 5 процентов) и включать в себя все исследования в рамках долгосрочных исследований, если не представлены экспериментально или аналитически подтвержденные обоснования иного. В документах для регистрации должны содержаться данные промежуточных исследований, полученные как минимум в течение 6 месяцев (при общей продолжительности исследований 12 месяцев).

30. Условия исследований фармацевтических субстанций, подлежащих хранению в холодильнике, приведены в таблице 2.

Таблица 2

Условия исследований фармацевтических субстанций,
подлежащих хранению в холодильнике

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи документов на регистрацию (мес.)
Долгосрочное	5 ± 3 °C	12
Ускоренное*	25 ± 2 °C и 60 ± 5 %, или 30 ± 2 °C и 65 ± 5 %**, или 30 ± 2 °C и 75 ± 5 %**	6

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

** Выполняется при обращении лекарственных средств в странах климатических зон III и IV, определенных в приложении № 1 к настоящим Требованиям.

31. Если ниже не указано иное, данные, полученные при хранении в условиях охлаждения, необходимо оценивать в соответствии с подразделом 9 настоящего раздела.

32. Если в условиях ускоренных исследований в промежутки времени между 3-м и 6-м месяцами исследований наблюдается значимое изменение, предлагаемый период до повторных исследований

или срок годности определяется на основе данных, полученных в реальном времени в условиях долгосрочных исследований.

33. Если значимое изменение наблюдается в течение первых 3 месяцев ускоренных исследований, то необходимо рассмотреть воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке, например, при транспортировке. Если необходимо, рассмотрение данного вопроса должно быть подкреплено дальнейшими исследованиями одной серии фармацевтической субстанции продолжительностью менее 3 месяцев, но с проведением исследований фармацевтической субстанции с частотой, большей, чем при проведении ускоренных исследований этой фармацевтической субстанции.

34. Если значимое изменение произошло в первые 3 месяца ускоренных исследований, эти исследования прекращаются.

35. В редких случаях некоторые фармацевтические субстанции необходимо хранить в морозильной камере. Установление периода до повторных исследований или срока годности таких фармацевтических субстанций осуществляется на основе данных, полученных при долгосрочных исследованиях стабильности, как описано в таблице 3.

Таблица 3

Условия исследований фармацевтических субстанций,
подлежащих хранению в морозильной камере

Исследование	Условия исследования (температура)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи документов на регистрацию (мес.)
--------------	------------------------------------	---

Долгосрочное

минус 20 ± 5 °C

12

В данном случае ускоренные исследования не проводятся, и для оценки последствий кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке (например, при транспортировке),

анализируется одна серия в условиях повышенной температуры (например, при температуре 5 ± 3 °С, или 25 ± 2 °С, или 30 ± 2 °С) в течение соответствующего периода времени.

36. Программа исследований стабильности фармацевтической субстанции, которую необходимо хранить при температуре ниже минус 20 °С, составляется в индивидуальном порядке.

8. Обязательство по продолжению исследований стабильности

37. Если в регистрационном досье представлены данные о долгосрочной стабильности 3 промышленных серий в течение всего предполагаемого периода до повторных исследований, обязательство по продолжению исследований стабильности не требуется.

38. Если имеющиеся данные о долгосрочной стабильности первичных серий не охватывают весь предлагаемый период до повторных исследований, одобренный по результатам регистрации, с целью однозначного определения такого периода заявителю при проведении процедур в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы необходимо представить гарантийное письмо, содержащее обязательство по продолжению исследований стабильности после получения регистрационного удостоверения.

В соответствии с указанным гарантийным письмом заявитель обязуется представить:

если в регистрационном досье содержатся данные о стабильности не менее 3 промышленных серий, – гарантийное письмо, содержащее обязательство по продолжению исследований стабильности в течение всего предлагаемого периода до повторных исследований;

если в регистрационном досье содержатся данные о стабильности менее 3 промышленных серий, в целях доведения общего числа серий как минимум до 3 – гарантийное письмо, содержащее обязательство по продолжению исследований в течение всего предлагаемого периода до повторных исследований и по включению дополнительных промышленных серий в долгосрочные исследования стабильности в течение предлагаемого периода до повторных исследований;

если данные о стабильности промышленных серий в регистрационном досье отсутствуют, – гарантийное письмо, содержащее обязательство о включении первых 3 промышленных серий в долгосрочные исследования стабильности в течение предлагаемого периода до повторных исследований.

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

9. Оценка данных

39. Целью исследования стабильности является определение периода до повторных исследований, применимого для всех последующих серий фармацевтической субстанции, производимых в схожих условиях, на основании исследования не менее 3 серий фармацевтической субстанции и оценки данных о стабильности (включая при необходимости результаты физических, химических, биологических и микробиологических исследований). Степень вариабельности отдельных серий должна обеспечивать уверенность в том, что будущие промышленные серии будут соответствовать спецификации в течение периода до повторных исследований.

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

41. Подход к анализу данных количественного признака, который, предположительно, изменяется во времени, заключается в определении момента времени, при котором 95-процентный односторонний доверительный предел для усредненной кривой пересекает критерий приемлемости.

42. Если анализ показывает, что вариабельность от серии к серии невелика, полезно объединить данные для одной общей оценки (с целью получения одного значения). Это может быть сделано путем соответствующей статистической обработки наклонов линий регрессий и точек их пересечения с нулевой отметкой для отдельных серий (например, значения p для уровня значимости отбраковки, превышающего 0,25). Если объединение данных нескольких серий неприемлемо, то полный период до повторных исследований определяется на основании минимального времени, в течение которого серия соответствует критериям приемлемости.

43. Необходимость преобразования данных в целях проведения линейного регрессионного анализа зависит от характера закономерности деградации. Обычно такую закономерность описывают на арифметической или логарифмической шкале в виде линейной, квадратической или кубической функции. В целях оценки степени согласия данных всех серий и объединенных серий (если применимо)

с предполагаемой линией или кривой деградации необходимо использовать статистические методы.

44. При достаточном обосновании в ходе процедуры регистрации в целях увеличения периода до повторных исследований допускается некоторая экстраполяция сверх данных в реальном времени, полученных по результатам хранения в долгосрочных условиях. Обоснование должно основываться на сведениях о механизме деградации, результатах исследований в условиях ускоренного хранения, степени согласия данных с выбранной математической моделью, размере серии, наличии вспомогательных данных о стабильности и т. д. Вместе с тем такая экстраполяция подразумевает, что подобная закономерность деградации будет наблюдаться и далее (вне полученных данных).

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

46. Дополнительная информация оценки данных о стабильности приведена в разделе IX настоящих Требований.

10. Указания в маркировке

47. Указания в маркировке относительно условий хранения необходимо формулировать согласно Требованиям к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 76. Указания по хранению должны быть установлены на основании оценки стабильности фармацевтической субстанции и отражены в маркировке. При необходимости следует привести специальные указания, особенно

в отношении фармацевтических субстанций, которые не выдерживают замораживания. Нельзя использовать такие термины, как «условия окружающей среды» или «комнатная температура».

48. Требования к указаниям относительно условий хранения приведены в приложении № 2 к настоящим Требованиям. Период до повторных исследований или срок годности устанавливается на основании информации о стабильности. Дата проведения повторных исследований (при необходимости) или срок годности должны быть отражены в маркировке упаковки.

11. Продолжение исследований стабильности после регистрации

49. В случаях, предусмотренных пунктом 38 настоящих Требований, исследование стабильности фармацевтической субстанции продолжается после регистрации лекарственного препарата. Составленная программа продолжения исследований позволяет выявлять любые изменения стабильности (например, изменения количества продуктов деградации), наблюдать за стабильностью фармацевтической субстанции и утверждать, что все дальнейшие серии фармацевтической субстанции соответствуют и будут соответствовать спецификации при соблюдении условий хранения, указанных в маркировке, в течение периода до повторных исследований или срока годности.

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

Протокол программы продолжения исследований стабильности должен охватывать период до повторных исследований или срок

годности и включать в себя следующие сведения (но не ограничиваться ими):

- номер серии (серий) и размеры серий;
- соответствующие физические, химические и биологические аналитические методики или ссылки на них;
- критерии приемлемости;
- описание системы «контейнер – укупорка»;
- частота исследований;
- описание условий хранения (стандартные условия для долгосрочных исследований, установленные в настоящих Требованиях и согласующиеся с маркировкой фармацевтической субстанции);
- иные сведения, специфичные для фармацевтической субстанции.

51. Хотя бы одна промышленная серия фармацевтической субстанции в год (за исключением случая, если за год не произведено ни одной серии) должна быть добавлена в программу наблюдения за стабильностью и анализироваться ежегодно для подтверждения стабильности. В определенных ситуациях в программу наблюдения за стабильностью могут быть включены дополнительные серии. Например, продолжение исследований стабильности должно проводиться после любого значимого изменения или значительного отклонения в технологии производства или в системе упаковки, что может оказать влияние на стабильность фармацевтической субстанции (дополнительно следует учитывать положения раздела X настоящих Требованиях).

52. Все результаты исследований, не соответствующие спецификации, и нетипичные тенденции должны быть изучены. Каждое подтвержденное значимое изменение, результаты исследований, не соответствующие спецификации, и нетипичные тенденции

должны быть немедленно доведены до сведения производителя лекарственного препарата. Возможные воздействия на серии при реализации должны рассматриваться и обсуждаться с соответствующим производителем и уполномоченным органом референтного государства, зарегистрировавшим лекарственный препарат.

53. Полученные данные и предварительные выводы по программе исследований стабильности необходимо проанализировать, а также в установленном исследователем порядке документировать и сохранить.

IV. Исследования стабильности новых лекарственных препаратов

1. Общая информация

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

2. Исследования на фотостабильность

55. Исследования на фотостабильность следует проводить не менее чем на 1 первичной серии лекарственного препарата. Стандартные условия исследования на фотостабильность описаны в разделе V настоящих Требований.

3. Выбор серий

56. Данные о стабильности должны быть получены как минимум для 3 первичных серий лекарственного препарата. Первичные серии должны быть произведены по той же технологии и упакованы в той же системе «контейнер – укупорка», что и серии для реализации. Производство первичных серий должно имитировать производство промышленных серий, обеспечивать получение продукции такого же качества и соответствовать той же спецификации, что и серии, поступающие на рынок. Две из трех серий должны быть объемом не менее, чем объем опытно-промышленных серий, объем третьей может быть меньше, если производителем представлены соответствующие обоснования. Если возможно, серии лекарственного препарата необходимо производить с использованием разных серий фармацевтической субстанции.

57. Исследование стабильности должно быть представлено для каждой индивидуальной дозировки, лекарственной формы, типа и вместимости упаковки лекарственного препарата, за исключением случаев, когда применяется выбор крайних вариантов (брекетинг) или матричное планирование. Допускается представлять иные обосновывающие данные.

4. Система «контейнер – укупорка»

58. Исследования стабильности должны проводиться в отношении лекарственных средств, упакованных с использованием той же первичной упаковки (системы «контейнер – укупорка»), которая будет применяться в сериях, предназначенных для реализации. При выполнении вторичной (потребительской) упаковкой защитных функций исследование должно проводиться в отношении

лекарственного средства, упакованного во вторичную (потребительскую) упаковку. Исследования, проведенные в отношении лекарственного препарата без первичной упаковки или в упаковке из других видов упаковочных материалов по сравнению с предназначенными для реализации, могут быть частью стрессовых исследований или рассматриваться как дополнительная подтверждающая информация.

5. Спецификация

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

Примеры параметров для исследования стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций приведены в приложении № 3 к настоящим Требованиям.

60. Необходимо использовать валидированные в соответствии с руководством по валидации аналитических методик, утверждаемым Комиссией, аналитические методики, свидетельствующие о стабильности. Необходимость и объем исследований, подлежащих повторению, зависит от результатов валидации.

Критерии приемлемости на срок годности следует устанавливать с учетом доступных сведений о стабильности.

На основании оценки стабильности и изменений, возникающих при хранении, допускается наличие обоснованных расхождений между критериями приемлемости на срок годности и на выпуск.

61. Все расхождения между критериями приемлемости на срок годности и на выпуск противомикробных консервантов необходимо подтвердить доказанной зависимостью (validated correlation) между содержанием и эффективностью консерванта, установленными при разработке окончательного состава лекарственного препарата (за исключением концентрации консерванта), предназначенного для продажи. Независимо от наличия разницы между критериями приемлемости на выпуск и на срок годности по содержанию консерванта в целях проверки предлагаемого срока годности необходимо исследовать эффективность противомикробного консерванта (в дополнение к его содержанию) на одной первичной серии лекарственного препарата.

6. Частота исследований

62. Частота исследований при долгосрочных исследованиях должна быть достаточной для установления профиля стабильности лекарственного препарата. Частота исследований лекарственных препаратов, предлагаемый срок годности которых составляет не менее 12 месяцев, в условиях долгосрочного хранения должна, как правило, составлять каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года, а затем ежегодно в течение всего предлагаемого срока годности.

63. В условиях 6-месячного ускоренного исследования рекомендуется использовать не менее 3 временных точек, включая начальную и конечную (например, 0, 3 и 6 месяцев). Если исходя

из опыта разработки ожидается, что результаты ускоренных исследований, по всей вероятности, будут граничить с критериями значимых изменений, то необходимо провести расширенные исследования путем добавления проб в конечной временной точке либо путем включения четвертой временной точки в протокол исследования.

64. Если вследствие значимого изменения по результатам ускоренных исследований стабильности необходимо провести исследования в промежуточных условиях хранения, рекомендуется провести 12-месячное исследование не менее чем в 4 временных точках, включая начальную и конечную (например, 0, 6, 9 и 12 месяцев).

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

7. Условия хранения

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

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

68. Допустимыми отклонениями при исследованиях считаются приемлемые колебания температуры и относительной влажности оборудования для хранения при проведении исследований стабильности. Используемые приборы должны контролировать условия хранения в рамках диапазонов, описанных в настоящих Требованиях. Условия хранения (например, фактическая температура и влажность, если осуществляется их контроль) должны отслеживаться и регистрироваться. Кратковременные изменения условий хранения из-за открывания двери прибора для хранения или складского помещения считаются неизбежными. В случае отклонения от условий хранения из-за неисправности прибора последствия должны быть установлены и занесены в отчет. Последствия отклонений, которые превышают допустимые отклонения в течение более чем 24 часов, должны быть проанализированы в отчете.

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

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

70. На момент подачи регистрационного досье необходимо представить результаты долгосрочных исследований не менее 3 первичных серий длительностью не менее 12 месяцев и продолжать их до полного охвата предлагаемого срока годности. По запросу уполномоченного органа государства-члена необходимо представить дополнительные данные, полученные во время процедуры регистрации. В целях оценки влияния кратковременных отклонений за пределы заявленных условий хранения (которые возможны при транспортировке) допускается использовать данные, полученные по результатам ускоренного хранения и, если применимо, хранения в промежуточных условиях.

71. Ниже описаны условия исследований лекарственного препарата при долгосрочных, ускоренных и в соответствующих случаях промежуточных исследованиях. В отношении лекарственного препарата применяются общие правила, если описываемые в последующих подразделах требования его не затрагивают. При обосновании допускается использовать альтернативные условия хранения (например, отличающиеся от условий, указанных в таблице 4).

72. Условия исследований «Общие правила» приведены в таблице 4.

Условия исследований «Общие правила»

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

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

** Предварительный срок годности не должен превышать более чем в 2 раза период до проведения долгосрочных исследований лекарственного препарата

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

**** Выполняется при обращении лекарственных средств в странах климатических зон III и IV, определенных в приложении № 1 к настоящим Требованиям.

73. Если долгосрочные исследования проводятся при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5 % и в течение 6-месячного исследования в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение лекарственного препарата, необходимо провести дополнительное исследование в промежуточных условиях хранения и сравнить полученные результаты с критериями значимых изменений. При подаче заявления в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы регистрационное досье должно содержать данные о не менее чем 6-месячном сроке хранения из 12-месячного исследования в промежуточных условиях хранения.

74. Исследования лекарственных препаратов, упакованных в герметичные контейнеры.

Чувствительность к влаге или возможность потери растворителя не являются критичными для лекарственного препарата, упакованного в герметичную тару, которая обеспечивает постоянную преграду для прохождения влаги или растворителя. Таким образом, исследования стабильности лекарственных препаратов, упакованных в непроницаемые контейнеры, могут проводиться при любых контролируемых условиях или в условиях влажности окружающей среды.

75. Исследования лекарственных препаратов, упакованных в полупроницаемые контейнеры.

В полупроницаемых контейнерах механизм переноса растворителя состоит в абсорбции поверхностью контейнера, диффузии при прохождении сквозь материал контейнера и десорбции растворителя с другой поверхности. Перенос растворителя происходит по градиенту парциального давления. Примерами полупроницаемых контейнеров являются пластиковые мешки и мягкие мешки из полиэтилена низкой плотности для парентеральных лекарственных препаратов большого объема, а также ампулы и флаконы из полиэтилена низкой плотности.

Для лекарственных препаратов на водной основе, упакованных в полупроницаемые контейнеры, должна оцениваться возможность потери в массе дополнительно к оценке физической, химической, биологической и микробиологической стабильности. Эта оценка должна проводиться в условиях низкой относительной влажности, как описано в таблице 5. Необходимо подтвердить, что лекарственные препараты на водной основе, упакованные в полупроницаемые контейнеры, при хранении способны выдерживать условия с низкой относительной влажностью.

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

Лекарственные препараты, которые соответствуют спецификации после проведения долгосрочных и ускоренных исследований в условиях, описанных в таблице 5, демонстрируют целостность полупроницаемой упаковки.

Таблица 5

Условия исследований лекарственных препаратов, упакованных в полупроницаемые контейнеры

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)
Долгосрочное [*]	25 ± 2 °C и 40 ± 5 % или 30 ± 2 °C и 35 ± 5 %	12
Промежуточное ^{**}	30 ± 2 °C и 35 ± 5 %	6
Ускоренное	40 ± 2 °C и не более 25 %	6

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

^{**} Если долгосрочные исследования проводятся при температуре 30 ± 2 °C и относительной влажности 35 ± 5 %, то промежуточные исследования не проводятся.

76. Если в ходе 6-месячного исследования в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, не являющееся потерей в массе, то в целях исследования влияния 30-градусной температуры в дополнение к долгосрочным исследованиям при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности 40 ± 5 % необходимо провести дополнительное исследование в промежуточных условиях по описанному в общих правилах алгоритму. Значимое изменение, выражающееся исключительно в потере в массе в условиях ускоренного

хранения, не требует проведения исследования в промежуточных условиях. Тем не менее необходимо представить данные, подтверждающие, что на протяжении предложенного срока годности при температуре 25 °С и базовой относительной влажности 40 % лекарственный препарат не подвергнется значительной потере в массе.

77. При хранении лекарственного препарата, упакованного в полупроницаемый контейнер, в условиях, эквивалентных 3-месячному хранению при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 %, 5-процентная потеря в массе признается значимым изменением. Вместе с тем при должном обосновании для небольших контейнеров (1 мл и менее) и однократных лекарственных препаратов допускается более чем 5-процентная потеря в массе после 3-месячного хранения при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 %.

78. Альтернативный подход к исследованию при базовой относительной влажности согласно таблице 5 (долгосрочные или ускоренные исследования) заключается в проведении исследований стабильности в условиях более высокой относительной влажности и вычислении потери в массе при базовой относительной влажности путем перерасчета. Это осуществляется путем экспериментального определения коэффициента проницаемости для системы «контейнер – укупорка» или, как показано в примере ниже, путем расчета коэффициента скорости потери в массе между двумя условиями влажности при одной и той же температуре. Коэффициент проницаемости системы «контейнер – укупорка» можно определить экспериментально, используя пессимистический сценарий (например, наибольшее разведение из серии концентраций) для предлагаемого лекарственного препарата.

Пример определения потери в массе.

Надлежащий способ определения скорости потери в массе лекарственного препарата с определенными системой «контейнер – укупорка» вместимостью контейнера и номинальным объемом при базовой относительной влажности заключается в умножении скорости потери в массе, установленной при альтернативной относительной влажности при той же температуре, на коэффициенты скорости потери в массе, приведенные в таблице 6. Необходимо подтвердить, что скорость потери в массе при альтернативной относительной влажности в течение периода хранения линейна.

Таблица 6

Определение коэффициента скорости потери в массе

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

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

Также допускается использовать истинные коэффициенты скорости потери в массе в условиях относительной влажности, отличных от указанных в таблице 6.

79. Исследования лекарственных препаратов, подлежащих хранению в холодильнике.

Условия исследований лекарственных препаратов, подлежащих хранению в холодильнике, приведены в таблице 7.

Таблица 7

Условия исследований лекарственных препаратов,
подлежащих хранению в холодильнике

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)
Долгосрочное	$5 \pm 3^{\circ}\text{C}$	12
Ускоренное*	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 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

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

** Выполняется при обращении лекарственных средств в странах III и IV климатических зон, определенных в приложении № 1 к настоящим Требованиям.

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

Данные, полученные по результатам хранения в холодильнике, необходимо оценивать в соответствии с подразделом 9 настоящего раздела.

80. Если в период с 3-го по 6-й месяц в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, то предлагаемый срок годности должен основываться на данных в реальном времени, полученных по результатам естественного хранения.

Если в течение первых 3 месяцев в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, то необходимо проанализировать влияние кратковременных отклонений за пределы заявленных условий хранения (например, при транспортировке или

разгрузке). Указанный анализ (если применимо) можно усилить данными последующего исследования одной серии лекарственного препарата в течение менее 3 месяцев, но с более высокой, чем обычно, частотой исследований. При этом, если значимое изменение происходит в течение первых 3 месяцев, продолжение исследования лекарственного препарата в 6-месячном исследовании не требуется.

81. Исследования лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере.

Условия исследований лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, приведены в таблице 8.

Таблица 8

Условия исследований лекарственных препаратов,
подлежащих хранению в морозильной камере

Исследование	Условия исследования (температура)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)
Долгосрочное	минус 20 ± 5 °C	12

Срок годности лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, устанавливается на основании данных в реальном времени, полученных по результатам хранения в долгосрочных условиях. В отсутствие результатов исследования в условиях ускоренного хранения лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, в целях исследования влияния кратковременных отклонений за пределы предлагаемых условий хранения следует изучить одну серию при повышенной температуре (например, при 5 ± 3 °C или 25 ± 2 °C) в течение необходимой продолжительности времени.

82. Исследование лекарственных препаратов, подлежащих хранению при температуре ниже минус 20 °C.

Лекарственные препараты, подлежащие хранению при температуре ниже минус 20 °С, необходимо рассматривать в индивидуальном порядке.

8. Обязательство по продолжению исследований стабильности

83. Если в регистрационном досье представлены данные долгосрочного исследования стабильности 3 промышленных серий, охватывающие предлагаемый срок годности, то обязательство по продолжению исследований стабильности не требуется.

84. Если имеющиеся данные долгосрочного исследования стабильности первичных серий не охватывают весь предлагаемый срок годности, одобренный по результатам регистрации, с целью однозначного определения такого срока годности необходимо представить гарантийное письмо, содержащее обязательство по продолжению исследований стабильности после получения регистрационного удостоверения.

В соответствии с указанным гарантийным письмом заявитель обязуется представить:

если в регистрационном досье отсутствуют данные о стабильности не менее 3 промышленных серий, – гарантийное письмо, содержащее обязательство по продолжению долгосрочных исследований в течение всего предлагаемого срока годности и 6-месячных исследований ускоренного хранения;

если в регистрационном досье содержатся данные о стабильности менее 3 промышленных серий, в целях доведения общего числа серий до не менее 3 – гарантийное письмо, содержащее обязательство по продолжению долгосрочных исследований в течение всего предлагаемого срока годности и 6-месячных исследований ускоренного

хранения, а также по включению дополнительных промышленных серий в долгосрочные исследования стабильности в течение предлагаемого срока годности и 6-месячные исследования ускоренного хранения;

если в регистрационном досье отсутствуют данные о стабильности промышленных серий, – гарантийное письмо содержащее обязательство по включению первых 3 промышленных серий в долгосрочные исследования стабильности в течение предлагаемого срока годности и 6-месячные исследования ускоренного хранения.

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

Если необходимость проведения промежуточного исследования вызвана значимым изменением в условиях ускоренного хранения первичных серий, то исследование серий в соответствии с принятыми обязательствами допускается проводить в условиях промежуточного или ускоренного хранения. Однако если в сериях, в отношении которых взяты обязательства, в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, необходимо также провести исследование в условиях промежуточного хранения.

9. Оценка данных

85. Для представления и оценки информации о стабильности должен быть использован систематический подход, охватывающий результаты исследований физических, химических, биологических и микробиологических свойств, включая специфические характеристики

для определенных лекарственных форм (например, скорость растворения для твердых лекарственных форм).

86. Результаты исследования стабильности позволяют установить, основываясь на анализе не менее 3 серий лекарственного препарата, срок годности и рекомендации по хранению, которые будут указаны в информации о лекарственном препарате и применимы для всех будущих серий лекарственного препарата, производимых при одинаковых условиях.

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

Если данные указывают на незначительную деградацию и небольшую вариабельность, подтверждающую, что будущие промышленные серии будут соответствовать спецификации на протяжении всего срока годности и предложенный срок годности будет подтвержден, нет необходимости в проведении статистической обработки данных. Достаточно представить полное обоснование отсутствия такой обработки.

87. Предварительный срок годности 24 месяца может быть установлен, если соблюдены следующие условия:

а) известно, что фармацевтическая субстанция, из которой изготовлен лекарственный препарат, стабильна;

б) проведены исследования стабильности в условиях, описанных в пунктах 66 – 84 настоящих Требований, и за время исследований не произошло никаких значимых изменений;

в) имеются дополнительные данные, подтверждающие стабильность лекарственного препарата такого же состава, который имеет срок годности 24 месяца и более;

г) производитель обязуется проводить долгосрочные исследования на протяжении предполагаемого срока годности и представлять полученные результаты уполномоченному органу государства-члена (уполномоченным органам государств-членов), выдавшему регистрационное удостоверение лекарственного препарата.

88. Подход к анализу данных количественного признака, который предположительно изменяется во времени, заключается в определении момента времени, при котором 95-процентный односторонний доверительный предел для усредненной кривой пересекает критерий приемлемости. Если по результатам анализа от серии к серии обнаруживается низкая вариабельность, то предпочтительно объединить указанные данные в единую оценку (с целью получения одного значения). Это можно осуществить путем предварительного применения соответствующих статистических тестов (например, р-значение для уровня значимости отбраковки $> 0,25$) к наклонам линий регрессии и точек пересечения нулевого момента времени, полученных для отдельных серий. Если объединение данных количественного признака нескольких серий неприемлемо, то полный срок годности определяется на основании минимального времени, в течение которого серия удовлетворяет критериям приемлемости.

89. Необходимость преобразования данных в целях проведения линейного регрессионного анализа зависит от характера закономерности деградации. Обычно такую закономерность описывают на арифметической или логарифмической шкале в виде линейной, квадратической или кубической функции. В целях оценки степени согласия данных всех серий и объединенных серий (если применимо)

с предполагаемой линией или кривой деградации необходимо использовать статистические методы.

90. При обосновании в ходе процедуры регистрации в целях увеличения срока годности допускается некоторая экстраполяция сверх данных в реальном времени, полученных по результатам хранения в долгосрочных условиях. Обоснование должно основываться на сведениях о механизме деградации, результатах исследований в условиях ускоренного хранения, степени согласия данных с выбранной математической моделью, размере серии, наличии вспомогательных данных о стабильности и т.д. Вместе с тем такая экстраполяция подразумевает, что подобная закономерность деградации будет наблюдаться и далее (вне полученных данных).

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

92. Дополнительная информация об оценке данных о стабильности приведена в разделе IX настоящих Требований.

10. Формулировки (информация) о лекарственном препарате

93. Описание условий хранения в целях их включения в состав информации о лекарственном препарате необходимо осуществлять в соответствии с Требованиями к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, а также требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных

препаратов для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88. Описание условий хранения должно быть основано на оценке стабильности лекарственного препарата. При необходимости в описании следует указать специальные условия хранения, особенно в отношении лекарственных препаратов, которые не выдерживают замораживания. Нельзя использовать такие термины, как «условия окружающей среды» или «комнатная температура».

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

11. Стабильность лекарственных препаратов во время их применения

94. Целью исследования стабильности лекарственных препаратов во время их применения (если применимо) является установление срока, в течение которого после вскрытия многодозовой упаковки лекарственного препарата его качество соответствует спецификации и допускается его применение по назначению.

Положения настоящего подраздела применимы к лекарственным препаратам в многодозовых упаковках, которые после нарушения целостности укупорочной системы в силу своего физического состояния и химического состава вследствие многократного открытия и закрытия могут представлять риск для лекарственного препарата с точки зрения микробной контаминации, пролиферации и (или) физико-химической деградации.

95. В регистрационное досье лекарственного препарата в многодозовой упаковке необходимо включать данные о стабильности, подтверждающие срок годности готового к применению лекарственного препарата, или указывать обоснование причины отсутствия таких данных, которое может основываться на результатах экспериментальных исследований.

96. Исследования стабильности лекарственных препаратов во время их применения следует проводить как минимум на 2 сериях лекарственного препарата, объем каждой из которых соответствует объему опытно-промышленной серии. Хотя бы одна серия должна быть с истекающим сроком годности. Если результаты таких исследований отсутствуют, следует провести исследования одной серии в конечной точке контроля при тех исследованиях стабильности, результаты которых указываются в регистрационном досье. Следует указать номер каждой серии лекарственного препарата, ее размер и дату производства. Тип упаковки и укупорки исследуемого лекарственного препарата, а также медицинского изделия (при его наличии) должен быть идентичен типу упаковки и укупорки лекарственного препарата, а также типу медицинского изделия, предлагаемых для продажи.

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

97. Исследование стабильности лекарственного препарата, готового к применению, следует спланировать таким образом, чтобы оно имитировало реальные условия применения лекарственного препарата, учитывая номинальный объем контейнера и необходимость предварительного разведения или восстановления. Через определенные интервалы времени, схожие с реальными, необходимо извлекать соответствующий объем, используя метод, указанный в информации о лекарственном препарате. Отбор проб необходимо осуществлять в нормальных условиях окружающей среды.

В течение предлагаемого срока годности лекарственного препарата, готового к применению, необходимо исследовать подверженные изменению при хранении физические, химические, биологические и микробиологические свойства этого лекарственного препарата. Исследование по возможности следует проводить в промежуточные и последнюю временные точки предлагаемого срока годности лекарственного препарата, готового к применению, используя остаток лекарственного препарата в контейнере.

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

Необходимо контролировать соответствующие физические, химические и микробиологические свойства лекарственного препарата, подверженные изменению при применении. Исследуемые показатели качества должны соответствовать лекарственной форме. В то же время могут подлежать исследованию следующие показатели качества:

физические: цвет, прозрачность, целостность укупорки, механические включения, размер частиц;

химические: количественное определение фармацевтической субстанции, содержание противомикробного консерванта, антиоксиданта, продуктов деградации, pH;

микробиологические: общее число жизнеспособных организмов (total viable count), стерильность.

Аналитические методики, используемые в исследованиях, должны быть валидированы в соответствии с руководством по валидации аналитических методик, утверждаемым Комиссией. Необходимо использовать методики, свидетельствующие о стабильности.

Результаты исследований оформляются в виде таблиц или графиков.

В отчете о результатах исследований необходимо изложить полученные выводы. В случае аномальных результатов (выходящих за пределы спецификации) следует объяснить их наличие.

Следует представить спецификацию на срок годности препарата, готового к применению, если производителем лекарственного препарата не обосновано иное.

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

99. Период применения лекарственного препарата следует указывать в маркировке. Кроме того, в маркировке, если позволяет размер упаковки, следует предусмотреть место 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 его хранению во время применения (если условия хранения влияют на стабильность) следует указывать в общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению и в тексте маркировки вторичной (потребительской) упаковки.

12. Максимальный период применения стерильных лекарственных препаратов

100. Положения настоящего подраздела распространяются на стерильные лекарственные препараты для медицинского применения, за исключением радиофармацевтических и приготовляемых или модифицируемых экстенпорально.

Заявителю о проведении процедур в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы при подготовке регистрационного досье лекарственного препарата следует учитывать положения фармакопейных статей Фармакопеи Союза относительно сроков и условий хранения отдельных категорий стерильных лекарственных препаратов после первого вскрытия упаковки. При отсутствии соответствующих статей в Фармакопее Союза следует учитывать положения фармакопейных статей фармакопеи государства-члена, выступающего в процессе регистрации лекарственного препарата в качестве референтного государства.

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

101. Поскольку предугадать все возможные условия, при которых стерильный лекарственный препарат будут вскрывать, разводить,

восстанавливать, хранить и т. д., затруднительно, пользователь несет ответственность за поддержание качества препарата, вводимого пациенту. В целях содействия пользователю держатель регистрационного удостоверения обязан провести необходимые исследования и указать соответствующие сведения в информации для пользователя (например, в общей характеристике лекарственного препарата, листке-вкладыше, маркировке) в соответствии с примерами, приведенными в таблице 9.

Таблица 9

Примеры представления информации о максимальном периоде
применения стерильных лекарственных препаратов для медицинского
применения после первого вскрытия упаковки
или после подготовки к применению

Стерильные лекарственные препараты без консерванта	Примеры представления информации
Общие указания	Химическая и физическая стабильность готового к применению препарата подтверждена в течение x часов (дней) при y °С. С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия, или восстановления, или разведения не препятствует микробной контаминации, препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий хранения являются обязанностью пользователя.
Инфузионные или инъекционные	Химическая и физическая стабильность готового к применению препарата подтверждена в течение x часов (дней) при y °С. С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий хранения до введения являются обязанностью пользователя. Хранение не должно превышать 24 часов при температуре 2 – 8 °С, если восстановление или разведение и т. д. не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.
Консервантные препараты на водной основе (включая противомикробные)	Химическая и физическая стабильность готового к применению препарата подтверждена в течение x часов (дней) при y °С.

Стерильные лекарственные препараты без консерванта	Примеры представления информации
консерванты и самоконсервируемые препараты). Безводные препараты (например, масляные)	С микробиологической точки зрения после вскрытия препарат допускается хранить не более чем z дней при температуре t °С. Заявитель обязан обосновать значения z и t в индивидуальном порядке, z не должно в целом превышать 28 дней. Иные условия и продолжительность хранения являются ответственностью заявителя.

13. Продолжение исследований стабильности лекарственного препарата после регистрации

102. В случаях, предусмотренных пунктом 84 настоящих Требований, исследование стабильности лекарственного препарата продолжается после его регистрации. Программа продолжения исследований должна обеспечивать выявление всех изменений стабильности (например, изменение количества продуктов деградации или изменение скорости растворения), обусловленных изменением системы «контейнер – укупорка», в которой лекарственный препарат реализуется, и наблюдение за стабильностью лекарственного препарата на протяжении всего срока годности, а также подтверждать, что все дальнейшие серии лекарственного препарата будут соответствовать спецификации при соблюдении условий хранения, указанных в информации о лекарственном препарате.

103. Если производителем предусмотрено хранение нерасфасованного лекарственного препарата перед упаковкой и (или) перед доставкой от места производства до места упаковки, необходимо изучить влияние времени хранения нерасфасованного лекарственного препарата на стабильность упакованного лекарственного препарата. Если такие исследования не предусмотрены, то единичного исследования при продолжении исследований стабильности может быть достаточно. Такие же исследования

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

104. Программа продолжения исследований стабильности должна быть описана в протоколе, и результаты должны быть изложены в отчете о результатах исследований.

Протокол программы продолжения исследований стабильности должен охватывать весь срок годности и включать в себя следующие параметры (но не ограничиваться ими):

- размеры серий и их номера для каждой дозировки (если применимо);

- соответствующие физические, химические и биологические аналитические методики;

- критерии приемлемости;

- ссылки на аналитические методики;

- описание системы «контейнер – укупорка»;

- частота исследований;

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

- другие подходящие параметры, специфичные для лекарственного препарата.

Протокол программы продолжения исследований стабильности может отличаться от первоначального, представленного в регистрационном досье, если производителем представлены соответствующие обоснования и это отражено в протоколе исследования.

105. Число серий и частота исследований должны обеспечивать получение достаточного количества данных, необходимых для анализа. Если не обосновано иное, в течение года минимум одна серия лекарственного препарата каждой дозировки и в каждой первичной упаковке, если это существенно, должна быть включена в программу исследования стабильности (за исключением случая, если ни одна серия не была произведена за год). Могут применяться выбор крайних вариантов (брекетинг) и матричное планирование, если это научно обосновано в протоколе.

106. В определенных случаях в программу продолжения исследований стабильности следует включать дополнительные серии. Например, текущие исследования стабильности необходимо проводить, если происходит значимое изменение или значимое отклонение в процессе производства или в системе «контейнер – укупорка». Каждая переработка, повторная обработка, регенерация (восстановление) подлежит расследованию производителем в порядке, установленном в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Дополнительно следует учитывать положения раздела X настоящих Требований.

107. Все результаты исследований фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, не соответствующие спецификации, или нетипичные тенденции подлежат рассмотрению, оценке и обоснованию. Информацию о каждом подтвержденном значимом изменении, результатах исследований, не соответствующих спецификации, и нетипичных тенденциях необходимо немедленно доводить до производителя лекарственного препарата. При продаже лекарственного препарата возможные воздействия

внешних факторов на стабильность серии лекарственного препарата должны рассматриваться посредством проведения консультаций соответствующего производителя и уполномоченного органа государства-члена в рамках рассмотрения письменных обращений дистрибьютора (производителя).

Данные и предварительные выводы, полученные в результате проведения исследований по программе, производителю необходимо проанализировать, задокументировать и сохранить.

V. Исследования новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов на фотостабильность

1. Общие положения

108. Исследования на фотостабильность являются неотъемлемой частью стрессовых исследований новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

109. Для доказательства того, что воздействие света не приводит к недопустимым изменениям, следует оценить внутренние свойства фотостабильности, присущие новым фармацевтическим субстанциям и лекарственным препаратам. Как правило, исследования на фотостабильность проводятся на одной серии материала, отобранного в соответствии с подразделом 3 раздела III и подразделом 3 раздела IV настоящих Требований. Такие исследования необходимо повторять, если были внесены определенные изменения (например, в состав, упаковку). Необходимость повторения таких исследований зависит от свойств фотостабильности, определенных на момент первоначальной подачи заявления о регистрации, и от типа внесенного изменения.

В настоящем разделе рассматривается необходимость получения информации о фотостабильности для составления регистрационного досье на новые фармацевтические субстанции и соответствующие лекарственные препараты. Требования настоящего раздела не касаются фотостабильности лекарственных препаратов после их введения (т. е. в условиях их применения), а также условий использования, не рассмотренных в разделах III и IV настоящих Требований. Допускается использовать подходы, альтернативные изложенным в настоящем разделе, при условии представления научного обоснования.

110. Систематизированный подход к исследованию на фотостабильность предусматривает проведение таких исследований, как (если применимо):

- исследования фармацевтической субстанции;
- исследования лекарственного препарата без первичной упаковки;
- исследования (при необходимости) лекарственного препарата в первичной упаковке;
- исследования (при необходимости) лекарственного препарата во вторичной (потребительской) упаковке.

Решение об объеме исследований фармацевтической субстанции или лекарственного препарата на фотостабильность должно приниматься на основании наличия (или отсутствия) приемлемых изменений, возникших в конце исследования, в соответствии с блок-схемой согласно приложению № 4. Приемлемым изменением считается изменение в пределах, обоснованных заявителем.

111. Требования к маркировке фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, неустойчивых к воздействию света, установлены в приложении № 2 к настоящим Требованиям.

2. Источники света при исследовании новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов на фотостабильность

112. Для исследований на фотостабильность могут быть использованы следующие источники света:

вариант 1: любой источник света, предназначенный для выработки света, подобный стандартам излучения D65 либо ID65, например, флуоресцентная лампа искусственного дневного света, сочетающая видимое и ультрафиолетовое излучение, ксеноновая или галогеновая лампы (D65 используется для наружного дневного освещения в соответствии со стандартом ISO 18909:2006. ID65 – эквивалентный стандарт для отраженного дневного освещения внутри помещения. Источник света, испускающий значительную часть излучения в области менее 320 нм, допускается оснастить соответствующим фильтром или фильтрами для устранения этого излучения);

вариант 2: лампы, предназначенные для выработки света с холодной белой флуоресценцией, подобной указанной в стандарте ISO 18909:2006, или 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, при этом значительная часть ультрафиолетового излучения лампы должна быть в диапазоне от 320 до 360 нм и от 360 до 400 нм.

Одну и ту же пробу следует подвергнуть экспозиции.

Заявитель должен осуществлять соответствующий контроль температуры для минимизации влияния ее локальных изменений или при тех же условиях окружающей среды параллельно проводить контрольные исследования в темноте (если не обосновано иное).

Для указанных вариантов производитель лекарственного препарата или заявитель может использовать данные спецификации спектрального распределения, представленной производителем источника света.

3. Методика исследований новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов на фотостабильность

113. При подтверждающих исследованиях новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов на фотостабильность пробы подвергаются 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 фармацевтической субстанции и лекарственного препарата.

Пробы могут подвергаться световой экспозиции со всех сторон при применении валидированной химической актинометрической системы, подтверждающей получение определенного воздействия света, или в течение соответствующего интервала времени, если условия контролируются с помощью калиброванных радиометров (люксметров), в соответствии с методикой согласно приложению № 5.

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

4. Исследования фармацевтической субстанции на фотостабильность

114. Исследования фармацевтической субстанции на фотостабильность должны состоять из 2 частей: исследования принудительной деградации и подтверждающие исследования.

Целью исследований принудительной деградации является оценка общей фоточувствительности фармацевтической субстанции для разработки аналитической методики и (или) выяснения путей деградации фармацевтической субстанции. Для валидации аналитических методик, применяемых при этих исследованиях, допускается использовать саму фармацевтическую субстанцию и (или) ее простые растворы (суспензии). При проведении таких исследований пробы должны находиться в химически инертных и прозрачных контейнерах. Для исследований принудительной деградации могут быть использованы разные условия воздействия света в зависимости от фоточувствительности данной фармацевтической субстанции и интенсивности используемых источников света. В целях разработки и валидации методики целесообразно ограничить время световой экспозиции и завершить исследования, если наблюдается значительная декомпозиция. Для светостойких материалов допускается завершить исследования по достижении соответствующего уровня экспозиции. Планирование таких экспериментов осуществляется по усмотрению заявителя, но используемые уровни экспозиции должны быть обоснованы.

В условиях принудительной деградации могут обнаруживаться продукты деградации, образование которых маловероятно в условиях подтверждающих исследований. Такие данные могут использоваться при разработке и валидации соответствующих аналитических

методик. Если на практике было доказано, что эти продукты деградации не образуются при подтверждающих исследованиях, то нет необходимости проводить их дальнейшее исследование.

115. Должны быть проведены подтверждающие исследования упаковки и маркировки продукции для получения информации, необходимой для обращения с ней (информация по планированию таких исследований указана в пунктах 113, 116 и 117 настоящих Требований).

На стадии разработки, как правило, исследуют одну серию фармацевтической субстанции, затем, если фармацевтическая субстанция однозначно фотостабильна или фотолабильна, параметры фотостабильности необходимо подтвердить на 1 серии, выбранной в соответствии с разделом III настоящих Требований. Если результаты подтверждающих исследований сомнительны, то должны быть проведены исследования не менее чем на 2 дополнительных сериях. Пробы должны быть выбраны в соответствии с требованиями раздела III настоящих Требований.

5. Представление проб при проведении исследований

116. Необходимо учитывать физические свойства исследуемых проб и прилагать усилия (например, охлаждение и (или) запечатывание контейнеров) для минимизации влияния изменений (например, возгонки, испарения и плавления) на их физическое состояние. Необходимо учитывать и устранять возможное взаимодействие проб с любым материалом, используемым в качестве контейнера или для общей защиты проб, если такое взаимодействие не требуется для проведения исследования.

117. В целях исследования прямой световой экспозиции на пробы твердых фармацевтических субстанций необходимо отбирать достаточное количество материала, помещать его в стеклянную посуду или посуду из полимерных материалов и защищать подходящим для методики исследования прозрачным покрытием, если такое покрытие считается необходимым в соответствии с выбранной методикой. Фармацевтическую субстанцию необходимо распределять по контейнеру таким образом, чтобы толщина слоя не превышала 3 мм. Фармацевтические субстанции, представляющие собой жидкости, необходимо помещать в химически инертные прозрачные контейнеры.

6. Анализ проб

118. После завершения световой экспозиции необходимо проанализировать пробы на наличие любых изменений их физических свойств (например, внешнего вида, прозрачности или цвета раствора), а также провести количественное определение фармацевтической субстанции и определение продуктов деградации с помощью метода, соответствующим образом валидированного в отношении тех продуктов, образование которых можно ожидать в результате процесса фотохимической деградации.

119. При исследовании твердых фармацевтических субстанций необходимо убедиться в том, что в отдельных исследованиях используется репрезентативная доля пробы. Это же правило (например, гомогенизация всей пробы) справедливо в отношении остальных материалов, которые могут потерять гомогенность после экспозиции. Анализ подвергшейся экспозиции пробы необходимо осуществлять одновременно с защищенными пробами, использовавшимися в качестве «темного» контроля, если такой был предусмотрен.

7. Оценка результатов исследований

120. Исследования принудительной деградации должны быть спланированы таким образом, чтобы обеспечивалось получение сведений, необходимых для разработки и валидации аналитических методик, используемых в подтверждающих исследованиях. Такие методики должны обладать способностью различать и обнаруживать продукты фотолитической деградации, образующиеся в ходе подтверждающих исследований. Такие подтверждающие исследования являются частью стрессовых исследований и не предназначены для установления качественных и количественных пределов изменений.

121. Подтверждающие исследования должны определять меры предосторожности, требуемые при производстве или разработке состава лекарственного препарата, а также необходимость использования светостойчивой упаковки. Чтобы убедиться, что показатели качества фармацевтической субстанции в момент ее использования укладываются в установленные спецификацией пределы, при интерпретации результатов подтверждающих исследований в целях определения допустимости возникших вследствие световой экспозиции изменений необходимо учитывать результаты остальных формализованных исследований стабильности (см. раздел III настоящих Требований, а также правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемые Комиссией).

8. Исследование лекарственного препарата на фотостабильность

122. Как правило, исследования лекарственного препарата на фотостабильность следует проводить последовательно, начиная с

исследования неупакованного лекарственного препарата и переходя (при необходимости) к исследованиям лекарственного препарата в первичной упаковке, а затем во вторичной (потребительской) упаковке. Исследования должны проводиться до тех пор, пока не будут получены результаты, подтверждающие, что лекарственный препарат достаточно защищен от воздействия света. Лекарственный препарат должен подвергаться воздействию света при условиях, указанных в пункте 113 настоящих Требований.

123. На стадии разработки, как правило, исследуют одну серию лекарственного препарата. Затем, если лекарственный препарат однозначно фотостабилен или фотолабилен, параметры фотостабильности необходимо подтвердить на 1 серии, выбранной в соответствии с разделом IV настоящих Требований. Если результаты подтверждающего исследования сомнительны, необходимо исследовать не менее 2 дополнительных серий.

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

125. В некоторых случаях необходимо изучить фотостабильность лекарственных препаратов (например, инфузионных жидкостей, кремов для наружного применения и т. д.) в момент их применения. Объем таких исследований зависит от рекомендаций к применению и определяется заявителем самостоятельно.

Используемые методики исследований должны быть валидированы в соответствии с руководством по валидации аналитических методик, утверждаемым Комиссией.

9. Представление проб

126. Необходимо учитывать физические свойства исследуемых проб и прилагать усилия (например, охлаждение и (или) запечатывание контейнеров) для минимизации влияния изменений (например, возгонки, испарения и плавления) на их физическое состояние. Необходимо учитывать и устранять возможное взаимодействие проб с любым материалом, используемым в качестве контейнера или для общей защиты проб, если такое взаимодействие не требуется для проведения исследования.

127. Исследование проб лекарственного препарата вне их первичной упаковки необходимо осуществлять способом, аналогичным для исследования фармацевтической субстанции. Пробы необходимо расположить таким образом, чтобы обеспечить максимальную площадь воздействия источника света (например, таблетки, капсулы и т. д. необходимо разложить в один слой).

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

Если требуется исследование лекарственного препарата в его первичном контейнере или вторичной (потребительской) упаковке, пробы необходимо расположить горизонтально или поперечно к источнику света в зависимости от того, что обеспечивает наиболее однородную их экспозицию. При исследовании контейнеров больших объемов (например, диспенсеров) допускается незначительная модификация условий исследования.

10. Анализ проб

128. После завершения световой экспозиции необходимо проанализировать пробы на наличие любых изменений физических свойств (например, внешнего вида, прозрачности или цвета раствора, растворения (распадаемости) для таких лекарственных форм, как капсулы и т. п.). Также следует провести количественное определение фармацевтической субстанции и определение продуктов деградации с помощью методик, валидированных в соответствии с руководством по валидации аналитических методик, утверждаемым Комиссией, в отношении продуктов, образование которых можно ожидать в результате процесса фотохимической деградации.

129. При исследовании порошков необходимо убедиться в том, что в отдельных исследованиях используется репрезентативная доля пробы. Исследование твердых лекарственных форм для приема внутрь необходимо осуществлять на достаточном количестве лекарственного препарата (например, на 20 таблетках или капсулах). Это же правило (например, гомогенизация или солюбилизация всей пробы) справедливо в отношении остальных материалов, которые могут потерять гомогенность после экспозиции (например, кремы, мази, суспензии и т. д.). Анализ подвергшейся экспозиции пробы необходимо осуществлять одновременно с защищенными пробами, использовавшимися в качестве «темного» контроля, если такой был предусмотрен.

11. Оценка результатов

130. В зависимости от степени изменений исследуемого лекарственного препарата в целях снижения воздействия светового

излучения могут понадобиться специальные указания относительно мер защиты или способа упаковки в информации о препарате или на упаковке. Чтобы убедиться в том, что показатели качества лекарственного препарата укладываются в предлагаемую спецификацию в течение всего срока годности, при интерпретации результатов подтверждающих исследований в целях определения допустимости возникших вследствие световой экспозиции изменений необходимо учитывать результаты остальных формализованных исследований стабильности (см. раздел IV настоящих Требований, а также правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемые Комиссией).

VI. Исследования стабильности существующих фармацевтических субстанций

1. Область применения

131. Изложенные в разделе III настоящих Требований положения относительно новых фармацевтических субстанций применимы к существующим фармацевтическим субстанциям. Вместе с тем в зависимости от наличия и характера информации о стабильности фармацевтической субстанции может быть сокращен объем необходимых для регистрации данных.

В настоящем разделе приводится совокупность данных по исследованию стабильности существующих фармацевтических субстанций. В то же время предусмотрена достаточная гибкость, позволяющая охватить различные практические ситуации, обусловленные различными научными взглядами на свойства

оцениваемых материалов. Применимы и другие подходы, если это научно обосновано.

Перед проведением исследований производителем (заявителем) составляется программа исследования стабильности фармацевтической субстанции, включающая виды планируемых исследований (стрессовые, ускоренные и долгосрочные), выбор серий, описание системы «контейнер – укупорка», исследуемые характеристики, аналитические методики, частоту исследований, условия хранения.

2. Общие положения

132. Информация о стабильности фармацевтической субстанции является неотъемлемой частью систематического подхода к оценке ее стабильности.

Если фармацевтическая субстанция не описана в фармакопейных статьях Фармакопеи Союза, фармакопей государств-членов, Европейской фармакопее, необходимо провести исследования стабильности.

Если фармацевтическая субстанция описана в фармакопейных статьях Фармакопеи Союза, фармакопей государств-членов, Европейской фармакопее, в которых указаны продукты деградации и установлены соответствующие пределы содержания, но не определен период до повторных исследований, то заявитель должен:

либо указать, что фармацевтическая субстанция соответствует фармакопейной статье, непосредственно перед производством лекарственного препарата. В этом случае исследования стабильности не требуются при условии, что соответствие фармакопейной статье подтверждено для определенного производителя фармацевтической субстанции;

либо установить период до повторных исследований или срок годности на основании результатов долгосрочных исследований стабильности.

3. Стрессовые исследования

133. Стрессовые исследования фармацевтической субстанции могут помочь идентифицировать вероятные продукты деградации, что позволяет установить пути деградации и свойственную молекуле стабильность, а также валидировать в соответствии с руководством по валидации аналитических методик, утвержденным Комиссией, способность аналитических методик определять стабильность.

Проведение стрессовых исследований в отношении лекарственного растительного сырья, промежуточных продуктов и лекарственных растительных препаратов, как правило, не требуется.

Для фармацевтических субстанций могут быть применены следующие подходы:

если фармацевтическая субстанция описана в фармакопейных статьях Фармакопеи Союза, фармакопей государств-членов, Европейской фармакопее и полностью соответствует установленным в них критериям приемлемости, не требуется приводить данные о продуктах деградации, если они перечислены под заголовками «Исследование на чистоту» и (или) «Раздел по примесям»;

если фармацевтическая субстанция не описана в фармакопейных статьях Фармакопеи Союза, фармакопей государств-членов, Европейской фармакопее, возможны 2 варианта:

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

если необходимые данные в научной литературе не описаны (включая фармакопей, включенные в перечень фармакопей, формируемый Всемирной организацией здравоохранения), необходимо провести стрессовые исследования. Результаты таких исследований будут входить в состав регистрационного досье лекарственного препарата, подаваемого в уполномоченные органы государств-членов.

134. Стрессовые исследования, как правило, проводятся на одной серии фармацевтической субстанции. Такие исследования должны включать исследование влияния на фармацевтическую субстанцию температуры при ее последовательных повышении на 10 °C выше температуры ускоренных исследований (например, 50 °C, 60 °C т. д.) и влажности, если это целесообразно (например, относительной влажности 75 % и выше), а также окисления и фотолиза. В исследовании также необходимо оценивать подверженность фармацевтической субстанции, находящейся в растворе или суспензии, гидролизу в широком диапазоне значений pH. Неотъемлемой частью стрессовых исследований должны быть исследования на фотостабильность. Стандартные условия исследований на фотостабильность приведены в разделе V настоящих Требований.

135. Для установления путей деградации, а также разработки и валидации соответствующих аналитических методик требуется исследование продуктов деградации в стрессовых условиях. Однако если те или иные продукты деградации в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не образуются, самостоятельно их исследовать не требуется.

4. Выбор серий

136. При выборе серий допустимы 2 варианта:

1-й вариант: данные о стабильности по результатам ускоренных и долгосрочных исследований не менее 2 промышленных серий, произведенных в одинаковых условиях и по одинаковой технологии, описанных в части 3.2.S.2 регистрационного досье лекарственного препарата. На момент подачи необходимо представить результаты не менее чем 6-месячных долгосрочных и ускоренных исследований;

2-й вариант: данные о стабильности по результатам ускоренных и долгосрочных исследований не менее 3 опытно-промышленных серий, произведенных в одинаковых условиях и по одинаковой технологии, описанных в части 3.2.S.2 регистрационного досье лекарственного препарата. На момент подачи необходимо представить результаты не менее чем 6-месячных долгосрочных и ускоренных исследований.

5. Система «контейнер – укупорка»

137. Исследования стабильности должны проводиться на фармацевтической субстанции, упакованной с использованием такой же или имитирующей такую же систему «контейнер – укупорка», какая будет использоваться при хранении и реализации.

6. Спецификация

138. Исследования стабильности должны включать в себя исследование таких свойств фармацевтической субстанции, которые подвержены изменениям во время хранения и вероятнее всего будут влиять на качество, безопасность и (или) эффективность. Исследование должно охватывать (если применимо) физические, химические, биологические и микробиологические показатели.

Необходимо использовать валидированные в соответствии с руководством по валидации аналитических методик, утверждаемым Комиссией, аналитические методики, свидетельствующие о стабильности. Необходимость и объем исследований, подлежащих повторению, зависит от результатов валидационных исследований.

139. Критерии приемлемости – это численные пределы, диапазоны и другие критерии описанных определенных исследований, которые должны включать в себя общие и индивидуальные верхние пределы содержания примесей и продуктов деградации. При выборе общих и индивидуальных верхних пределов содержания примесей и продуктов деградации необходимо руководствоваться соображениями безопасности и (или) эффективности. В отношении фармацевтических субстанций, описанных в фармакопейных статьях Фармакопеи Союза, фармакопей государств-членов, Европейской фармакопее, исследования необходимо проводить в соответствии с такими статьями или с учетом исследований, перекрестно валидированных с фармакопейными, а также представить обоснование того, что все потенциальные примеси (производственные примеси и продукты деградации), возникающие в связи с использованием фактического способа производства, контролируются в соответствии с установленными требованиями.

Спецификации растительного сырья, промежуточных продуктов и лекарственных растительных препаратов описаны в руководстве по качеству лекарственных растительных препаратов, утверждаемом Комиссией.

7. Частота исследований

140. Указания по частоте исследований приведены в пунктах 21 – 23 настоящих Требований.

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

8. Условия хранения

141. Оценку фармацевтической субстанции следует проводить в условиях хранения (с соответствующими допустимыми отклонениями), которые позволяют исследовать ее термическую стабильность и (при необходимости) чувствительность к влаге. Условия хранения и продолжительность исследований должны охватывать хранение, транспортировку и последующее использование.

142. На момент подачи заявления о регистрации продолжительность долгосрочных исследований для вариантов, указанных в пункте 136 настоящих Требований, должна составлять не менее 6 месяцев. По запросу уполномоченного органа государства члена необходимо представить дополнительные данные, полученные в ходе процедуры регистрации. Для оценки влияния кратковременных отклонений от пределов заявленных условий хранения (которые возможны при транспортировке) допускается использовать данные, полученные по результатам ускоренного хранения и, если применимо, хранения в промежуточных условиях.

143. В настоящем подразделе описаны долгосрочные, ускоренные и в соответствующих случаях промежуточные условия хранения фармацевтических субстанций. В отношении фармацевтической субстанции применяются общие правила, если описываемые в последующих подразделах настоящего раздела требования ее не

затрагивают. При обосновании допускается использовать альтернативные условия хранения.

При необходимости могут применяться и другие условия проведения исследований, если производителем представлены соответствующие обоснования.

Таблица 10

Условия исследований «Общие правила»

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрацию (мес.)
Долгосрочное [*]	25 ± 2 °C и 60 ± 5 %, или 30 ± 2 °C и 65 ± 5 % ^{**} , или 30 ± 2 °C и 75 ± 5 % ^{**}	6 (для вариантов, указанных в пункте 136 настоящих Требований)
Промежуточное ^{***}	30 ± 2 °C и 65 ± 5 %	6
Ускоренное ^{***}	40 ± 2 °C и 75 ± 5 %	6

^{*} Заявитель вправе выбрать один из 2 вариантов условий проведения долгосрочных исследований 25 ± 2 °C при относительной влажности 60 ± 5 % или 30 ± 2 °C при относительной влажности 65 ± 5 %. Во втором случае исследование в промежуточных условиях хранения не требуется.

^{**} Выполняется при обращении лекарственных средств в странах климатических зон III и IV, определенных в приложении № 1 к настоящим Требованиям

^{***} При обосновании исследование в условиях ускоренного и промежуточного хранения растительного сырья, промежуточных продуктов и лекарственных растительных препаратов не требуется, если в информации о препарате есть ясные указания о необходимости хранения при температуре ниже 25 °C.

144. Если долгосрочные исследования проведены в условиях 25 ± 2 °C при относительной влажности 60 ± 5 % и в течение 6-месячного исследования в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, необходимо провести дополнительное исследование в промежуточных условиях хранения и сравнить полученные результаты с критериями значимых изменений. Исследование в промежуточных условиях хранения

должно предусматривать проведение всех долгосрочных исследований (если не обосновано иное). Регистрационное досье на момент подачи должно содержать данные, полученные как минимум в течение 6 месяцев при общей продолжительности исследований 12 месяцев.

145. Фармацевтические субстанции, подлежащие хранению в холодильнике.

Условия исследований фармацевтических субстанций, подлежащих хранению в холодильнике, при долгосрочных и ускоренных исследованиях приведены в таблице 11.

Таблица 11

Условия исследований фармацевтических субстанций,
подлежащих хранению в холодильнике

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)
Долгосрочное	$5 \pm 3^{\circ}\text{C}$	6 (для вариантов, указанных в пункте 136 настоящих Требований)
Ускоренное*	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 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

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

** Выполняется при обращении лекарственных средств в странах климатических зон III и IV, определенных в приложении № 1 к настоящим Требованиям.

Если в течение первых 3 месяцев в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, то необходимо проанализировать влияние кратковременных отклонений от пределов заявленных условий хранения (например, при транспортировке или разгрузке). Указанный анализ, если применимо, допускается усилить данными последующего исследования

одной серии фармацевтической субстанции в течение менее 3 месяцев, но с более высокой, чем обычно, частотой исследований. Если значимое изменение происходит в течение первых 3 месяцев, продолжение исследования фармацевтической субстанции в 6-месячном исследовании не требуется.

146. Оценку данных, полученных при хранении фармацевтической субстанции в холодильнике, следует проводить в соответствии с пунктами 39 – 46 и разделом IX настоящих Требований, за исключением случаев, отдельно оговоренных ниже.

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

147. Фармацевтические субстанции, подлежащие хранению в морозильной камере.

Условия долгосрочных исследований стабильности фармацевтических субстанций, подлежащих хранению в морозильной камере, приведены в таблице 12.

Таблица 12

Условия исследований фармацевтических субстанций,
подлежащих хранению в морозильной камере

Исследование	Условия исследования (температура)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)
Долгосрочное	минус 20 ± 5 °С	6 (для вариантов, указанных в пункте 136 настоящих Требований)

Период до повторных исследований фармацевтических субстанций, подлежащих хранению в морозильной камере,

устанавливается на основании данных в реальном времени, полученных по результатам хранения в долгосрочных условиях. При отсутствии данных в условиях ускоренного хранения фармацевтических субстанций, подлежащих хранению в морозильной камере, для исследования влияния кратковременных отклонений от пределов предлагаемых условий хранения (например, при транспортировке или разгрузке) следует исследовать одну серию при повышенной температуре (например, при $5 \pm 3^\circ\text{C}$ или $25 \pm 2^\circ\text{C}$) в течение необходимого периода.

148. Фармацевтические субстанции, подлежащие хранению при температуре ниже минус 20°C .

Программу исследований стабильности фармацевтической субстанции, которую необходимо хранить при температуре ниже минус 20°C , составляют в индивидуальном порядке.

9. Обязательство по продолжению исследований стабильности

149. Условия, при которых требуется обязательство по продолжению исследований стабильности, и объем необходимых данных приведены в пунктах 37 и 38 настоящих Требований.

10. Оценка данных

150. Оценка данных проводится в соответствии с пунктами 39 – 46 и разделом IX настоящих Требований.

11. Указания по маркировке

151. Указания в маркировке относительно условий хранения приведены в пунктах 47 и 48 настоящих Требований.

12. Продолжение исследований стабильности после регистрации

152. Продолжение исследований стабильности после регистрации лекарственного препарата осуществляется в соответствии с пунктами 49 – 53 настоящих Требований.

VII. Исследования стабильности лекарственных препаратов, произведенных из существующих фармацевтических субстанций

1. Общие положения

153. Разработка программы исследования стабильности лекарственного препарата должна основываться на знании свойств и стабильности фармацевтической субстанции и лекарственной формы.

Программа исследования стабильности лекарственного препарата должна включать в себя виды планируемых исследований (ускоренные и долгосрочные), выбор серий, описание системы «контейнер – укупорка», исследуемые характеристики, аналитические методики, частоту исследований, условия хранения.

2. Исследования на фотостабильность

154. Исследования на фотостабильность, если они требуются, следует проводить не менее чем на 1 первичной серии лекарственного препарата. Стандартные условия исследования на фотостабильность описаны в разделе V настоящих Требований.

3. Выбор серий

155. На момент подачи заявления о регистрации необходимо представить данные исследований стабильности серий с таким же составом и в той же лекарственной форме, как и у планируемого для

реализации на рынке лекарственного препарата, в такой же системе «контейнер – укупорка», в которой этот лекарственный препарат поступит на рынок.

Допустимы 2 варианта:

1-й вариант: для стандартных в отношении показателей стабильности лекарственных форм (например, твердые лекарственные формы с немедленным высвобождением, растворы), фармацевтические субстанции которых являются стабильными, допускается представление информации о стабильности не менее чем для 2 первичных опытно-промышленных серий;

2-й вариант: для лекарственных форм, критических в отношении показателей стабильности или нестабильности фармацевтической субстанции, необходимо представить информацию о стабильности 3 первичных серий. Объем 2 из 3 серий должен быть не меньше, чем объем опытно-промышленной серии, объем 3-й серии может быть меньше, чем объем опытно-промышленной серии.

Производственный процесс изготовления первичных серий должен имитировать производственный процесс, используемый для изготовления промышленных серий, и обеспечивать производство лекарственного препарата такого же качества, соответствующего той же спецификации, что и лекарственные препараты, производимые для продажи. Серии лекарственного препарата по возможности необходимо производить с использованием разных серий фармацевтической субстанции.

Исследование стабильности должно быть представлено для каждой индивидуальной дозировки лекарственной формы, вида и вместимости упаковки лекарственного препарата, за исключением

случаев, когда применяется выбор крайних вариантов (брекетинг) или матричное планирование.

Допускается представлять иные вспомогательные данные.

4. Система «контейнер – укупорка»

156. Требования к системе «контейнер – укупорка» приведены в пункте 58 настоящих Требований.

5. Спецификация

157. Требования к спецификации приведены в пунктах 59 – 61 настоящих Требований.

6. Частота исследований

158. Требования к частоте исследований приведены в пунктах 62 – 65 настоящих Требований.

7. Условия хранения

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

160. Исследование на фотостабильность, являющееся неотъемлемой частью стрессовых исследований, должно быть

проведено как минимум на 1 первичной серии лекарственного препарата в соответствии с разделом V настоящих Требований.

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

162. Данные исследования необходимо проводить на первичных сериях восстановленного или разведенного лекарственного препарата на протяжении предлагаемого периода применения в рамках формализованных исследований в начальной и конечной временных точках, а в случае, если до начала регистрации данные долгосрочных исследований о полном сроке годности отсутствуют, – на 6-м месяце или в последней временной точке, для которой будут доступны данные. Повторение таких исследований с сериями, в отношении которых взяты обязательства, как правило, не требуется.

163. На момент подачи заявления о регистрации продолжительность долгосрочных исследований должна составлять не менее 6 месяцев для 1-го варианта, указанного в пункте 155 настоящих Требований, или 12 месяцев для 2-го варианта, указанного в пункте 155 настоящих Требований. Исследования следует продолжать в течение времени, достаточного для того, чтобы охватить предложенный срок годности. Дополнительные данные, собранные в течение периода регистрации, должны быть представлены уполномоченному органу государства-члена. Для оценки влияния кратковременных отклонений от пределов заявленных условий хранения (которые возможны при транспортировке) допускается использовать данные, полученные по результатам ускоренного хранения и, если применимо, хранения в промежуточных условиях.

Ниже описаны долгосрочные, ускоренные и промежуточные условия хранения лекарственного препарата. В отношении лекарственного препарата применяются условия исследований, указанных в таблице 13, если описываемые в последующих подразделах настоящего раздела требования его не затрагивают. При обосновании допускается использовать альтернативные условия хранения.

Таблица 13

Условия исследований «Общие правила»

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)
Долгосрочное [*]	25 ± 2 °C и 60 ± 5 %, или 30 ± 2 °C и 65 ± 5 % ^{**} , или 30 ± 2 °C и 75 ± 5 % ^{**}	6 (1-й вариант, указанный в пункте 136 настоящих Требований); 12 (2-й вариант, указанный в пункте 136 настоящих Требований)
Промежуточное [*]	30 ± 2 °C и 65 ± 5 %	6
Ускоренное	40 ± 2 °C и 75 ± 5 %	6

^{*} Условия, при которых будут проводиться долгосрочные и промежуточные исследования, определяются климатической зоной, для которой предназначен лекарственный препарат, и выбираются заявителем. Исследования в неблагоприятных условиях могут быть альтернативными исследованиям при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5 % или температуре 30 ± 2 °C и относительной влажности 65 ± 5 %.

^{**} Если долгосрочные исследования проводятся при температуре 30 ± 2 °C и относительной влажности 65 ± 5 % или при температуре 30 ± 2 °C и относительной влажности 75 ± 5 %, то промежуточные исследования не проводятся.

164. Условия исследований «Общие правила», приведенные в таблице 13, применяются в случае если не применяются условия, описанные в таблицах 14 – 17. Могут применяться и другие условия хранения, если производителем представлены соответствующие обоснования.

165. Если долгосрочные исследования проводятся при температуре 25 ± 2 °C, относительной влажности 60 ± 5 % и в течение 6-месячного исследования в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, необходимо провести дополнительное исследование в промежуточных условиях хранения и сравнить полученные результаты с критериями значимых изменений. Регистрационное досье на момент подачи должно содержать данные о не менее чем 6-месячном сроке хранения из 12-месячного исследования в промежуточных условиях хранения.

166. Исследования лекарственных препаратов, упакованных в герметичные контейнеры.

Требования к исследованиям лекарственных препаратов, упакованных в герметичные контейнеры, приведены в пункте 75 настоящих Требований.

167. Исследование лекарственных препаратов, упакованных в полупроницаемые контейнеры.

Для лекарственных препаратов на водной основе, упакованных в полупроницаемые контейнеры, должна оцениваться возможность потери в массе наряду с оценкой физической, химической, биологической и микробиологической стабильности. Эта оценка должна проводиться в условиях низкой относительной влажности, как описано в таблице 14. Необходимо подтвердить, что лекарственные препараты на водной основе, хранящиеся в полупроницаемых контейнерах, способны выдерживать условия низкой относительной влажности.

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

168. Лекарственные препараты, соответствующие спецификации после проведения долгосрочных и ускоренных исследований в условиях, описанных в таблице 14, демонстрируют целостность полупроницаемой упаковки.

Таблица 14

Условия исследований лекарственных препаратов, упакованных в полупроницаемые контейнеры

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации, (мес.)
Долгосрочное*	$25 \pm 2^\circ\text{C}$ и $40 \pm 5\%$ или $30 \pm 2^\circ\text{C}$ и $35 \pm 5\%$	6 (1-й вариант, указанный в пункте 155 настоящих Требований); 12 (2-й вариант, указанный в пункте 155 настоящих Требований)
Промежуточное	$30 \pm 2^\circ\text{C}$, $35 \pm 5\%$	6
Ускоренное	$40 \pm 2^\circ\text{C}$, не более 25 %	6

* Условия, при которых будут проводиться долгосрочные исследования, определяются климатической зоной, для которой предназначен лекарственный препарат, и выбираются заявителем. Исследования при температуре $30 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $35 \pm 5\%$ могут быть альтернативными исследованиям при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $40 \pm 5\%$.

169. Если в условиях ускоренных исследований в течение 6 месяцев хранения наблюдается значимое изменение, не связанное с потерей воды, следует провести дополнительные промежуточные исследования (в условиях, описанных в пункте 163 настоящих Требований) с целью оценки влияния температуры $30 \pm 2^\circ\text{C}$.

170. Если при ускоренных исследованиях в течение 6 месяцев хранения наблюдается значимое изменение только показателя «потеря воды» в лекарственном препарате, то нет необходимости проводить промежуточные исследования. В этом случае должны быть представлены данные, показывающие, что в данном лекарственном

препарате нет значимого изменения показателя «потеря воды» в течение предполагаемого срока годности 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 $35 \pm 5\%$.

171. Если при ускоренных исследованиях наблюдается значимое изменение показателя «потеря воды» и другого показателя, а долгосрочные исследования проводятся при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $40 \pm 5\%$, то необходимо провести дополнительные промежуточные исследования для оценки температурного эффекта при температуре 30°C и относительной влажности $35 \pm 5\%$.

172. Потеря в массе на 5 процентов от начальной массы считается значимым изменением для лекарственного препарата, упакованного в полупроницаемый контейнер и хранящегося 3 месяца при температуре 40°C и относительной влажности не более 25 %. Тем не менее для небольших контейнеров (1 мл или менее 1 мл) или контейнеров, содержащих лекарственный препарат в дозах на один прием, могут быть допустимы потери в массе на 5 процентов и более при хранении в течение 3 месяцев при температуре 40°C и относительной влажности не более 25 %.

173. Альтернативными подходами к исследованиям стабильности при низкой относительной влажности, как рекомендовано в таблице 14, являются исследование стабильности при более высокой относительной влажности и определение потери в массе при низкой влажности путем расчетов. Этого можно достичь путем экспериментального определения коэффициента проницаемости системы «контейнер – укупорка» или использования расчетного коэффициента потери в массе при 2 условиях влажности и одинаковой температуре (как описано в примере ниже).

174. Коэффициент проницаемости для системы «контейнер – укупорка» может быть определен экспериментально с использованием сценария худшего случая для исследуемого лекарственного препарата (например, из лекарственных препаратов с разными дозировками для исследования выбирается лекарственный препарат с наименьшей концентрацией фармацевтической субстанции).

Пример определения потери в массе.

Для лекарственного препарата с заданными системой «контейнер – укупорка», размером и наполнением контейнера подходит вычисление потери в массе при низкой относительной влажности путем умножения величины потери в массе, измеренной при альтернативной относительной влажности и такой же температуре, на коэффициент потери в массе, указанный в таблице 15. Должна быть продемонстрирована линейная зависимость скорости потери в массе в течение периода хранения при альтернативной относительной влажности.

Например, при заданной температуре 40 °C рассчитанная величина потери в массе в условиях хранения при относительной влажности не более 25 % – это потеря воды, измеренная при относительной влажности 75 % и умноженная на 3 (соответствующий коэффициент потери в массе).

Таблица 15

Определение коэффициента потери в массе

Альтернативная относительная влажность (%)	Базовая низкая относительная влажность (%)	Коэффициент потери в массе при заданной температуре
60 %	25 %	1,9
60 %	40 %	1,5
65 %	35 %	1,9
75 %	25 %	3,0

Допускается использование коэффициентов потери в массе при условиях относительной влажности, не указанных в таблице 15. Методика расчета коэффициента потери в массе должна быть валидирована в соответствии с руководством по валидации аналитических методик, утверждаемым Комиссией.

175. Исследование лекарственных препаратов, подлежащих хранению в холодильнике.

Для лекарственных препаратов, подлежащих хранению в холодильнике, выбираются условия проведения исследований в соответствии с таблицей 16.

Таблица 16

Условия исследований лекарственных препаратов,
подлежащих хранению в холодильнике

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)
Долгосрочное	$5 \pm 3 \text{ }^{\circ}\text{C}$	6 (1-й вариант, указанный в пункте 155 настоящих Требований); 12 (2-й вариант, указанный в пункте 155 настоящих Требований)
Ускоренное*	$25 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и $60 \pm 5 \%$, или $30 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и $65 \pm 5 \%$ **, или $30 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и $75 \pm 5 \%$ ***	6

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

** Выполняется при обращении лекарственных средств в странах климатических зон III и IV, определенных в приложении № 1 к настоящим Требованиям.

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

Данные, полученные при хранении лекарственного препарата в холодильнике, должны оцениваться в соответствии с пунктами 85 – 92 и разделом IX настоящих Требований, за исключением случаев, описанных ниже.

176. Если при ускоренных исследованиях в период между 3-м и 6-м месяцами хранения происходит значимое изменение, предполагаемый срок годности должен основываться на данных, полученных при условиях долгосрочных исследований.

Если значимое изменение наблюдается в течение первых 3 месяцев ускоренных исследований, то необходимо рассмотреть воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке (например, при транспортировке). При необходимости рассмотрение данного вопроса должно быть подтверждено дальнейшими исследованиями одной серии лекарственного препарата продолжительностью менее 3 месяцев, но с более частым проведением исследований. Не требуется продолжать исследование стабильности лекарственного препарата в течение 6 месяцев, в случае если значимое изменение произошло в первые 3 месяца ускоренных исследований при условиях, выбранных в соответствии с анализом рисков.

177. Исследование лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере.

Для лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, условия проведения исследований приведены в таблице 17.

Условия исследований лекарственных препаратов,
подлежащих хранению в морозильной камере

Исследование	Условия исследования (температура) (°C)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)
Долгосрочное	минус 20 ± 5 °C	6 (1-й вариант, указанный в пункте 155 настоящих Требований); 12 (2-й вариант, указанный в пункте 155 настоящих Требований)

Срок годности лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, устанавливается на основании данных в реальном времени, полученных по результатам хранения в долгосрочных условиях. При отсутствии результатов ускоренного исследования стабильности лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, для исследования влияния кратковременных отклонений от пределов предлагаемых условий хранения следует изучить одну серию при повышенной температуре (например, при 5 ± 3 °C или 25 ± 2 °C) в течение необходимого периода.

178. Исследование лекарственных препаратов, подлежащих хранению при температуре ниже минус 20 °C.

Исследование лекарственных препаратов, подлежащих хранению при температуре ниже минус 20 °C, необходимо рассматривать в индивидуальном порядке.

8. Обязательство по продолжению исследований стабильности

179. Требования к продолжительности исследования стабильности приведены в пунктах 83 и 84 настоящих Требований.

9. Оценка данных

180. Требования к оценке данных приведены в пунктах 85 – 91 и разделе IX настоящих Требований.

10. Формулировки информации о лекарственном препарате

181. Указания по маркировке приведены в пункте 93 настоящих Требований.

11. Стабильность лекарственных препаратов во время их применения

182. Требования к стабильности лекарственных препаратов во время их применения приведены в пунктах 94 – 99 настоящих Требований.

12. Продолжение исследований стабильности после регистрации

183. Требования к продолжению исследований стабильности лекарственных препаратов после их регистрации приведены в пунктах 102 – 107 настоящих Требований.

VIII. Математическое планирование исследований стабильности.
Выбор крайних вариантов (брекетинг) и матричное планирование
при исследовании стабильности новых фармацевтических субстанций
и лекарственных препаратов

1. Общие сведения

184. В настоящем разделе содержатся указания по проведению исследований стабильности с применением выбора крайних вариантов (брекетинга) и матричного планирования, проводимых в

соответствии с положениями, изложенными в разделах III и IV настоящих Требований.

Настоящий раздел содержит указания по составлению планов исследований стабильности с использованием методов выбора крайних вариантов (брекетинга) и матричного планирования.

В настоящем разделе приведены поясняющие примеры, не являющиеся единственными или наиболее правильными вариантами.

2. Общие положения

185. План полных исследований предусматривает исследования проб по каждому из предусмотренных факторов в каждой точке контроля. План сокращенных исследований предусматривает исследования проб по каждому из предусмотренных факторов не в каждой точке контроля. План сокращенных исследований может быть подходящей альтернативой плану полных исследований в случае, если используется многофакторное планирование. Любой план сокращенных исследований должен позволять адекватно прогнозировать период до повторных исследований или до истечения срока годности лекарственного препарата. Перед обоснованием плана сокращенных исследований необходимо оценить и подтвердить определенные предположения. Необходимо учитывать потенциальный риск получения более короткого периода до повторных исследований или срока годности вследствие недостаточности данных (по сравнению с результатами полных исследований).

186. В ходе проведения сокращенных исследований при достаточном обосновании возможен переход на полные исследования или менее сокращенные исследования при условии соблюдения

принципов проведения последних. При этом для учета увеличения размера выборки вследствие осуществленного перехода при необходимости в статистический анализ следует внести коррективы. При осуществлении такого перехода полное или сокращенное исследование проводится во всех оставшихся временных точках исследования стабильности.

3. Применимость планов сокращенных исследований

187. Сокращенные планы допускается использовать в формализованном исследовании стабильности большинства видов лекарственных препаратов, однако при исследовании некоторых сложных систем доставки лекарственного препарата с высоким количеством потенциальных взаимодействий между лекарственным препаратом и компонентами такой системы требуется дополнительное обоснование. В отношении фармацевтической субстанции матричное планирование применяется ограниченно, а метод выбора крайних вариантов (брекетинга) не применяется.

Возможность применения выбора крайних вариантов (брекетинга) и матричного планирования зависит от нижеописанных условий. Необходимо обосновать использование сокращенных планов. В определенных случаях, описанных в настоящих Требованиях, требуется представить дополнительное обоснование. Способ и объем представляемых обоснований в каждом отдельно взятом случае зависят от имеющихся подтверждающих данных. При использовании матричного планирования необходимо учитывать вариабельность данных и стабильность лекарственного препарата, описанные в подтверждающих данных.

188. В основе выбора крайних вариантов (брекетинга) и матричного планирования лежат разные принципы. Требуются тщательный анализ и научное обоснование в случае, если в одном плане планируется использовать оба метода.

4. Исследования с использованием метода выбора крайних вариантов (брекетинга)

189. Выбор крайних вариантов (брекетинг) предусматривает такой план исследования стабильности, при котором во всех временных точках по полному плану исследуются лишь пробы с крайними (предельными) вариантами факторов (например, дозировка, вместимость контейнера и (или) номинальный объем). Такой план предполагает, что стабильность всех промежуточных вариантов соответствует стабильности исследованных крайних вариантов.

При исследовании диапазона дозировок выбор крайних вариантов (брекетинг) допустим, если дозировки лекарственного препарата идентичны или схожи между собой по составу (например, таблетки различной массы, изготовленные из одного и того же основного гранулята, или капсулы, произведенные путем заполнения различными массами одного и того же базового состава капсульных оболочек, различающихся по вместимости). Выбор крайних вариантов (брекетинг) допустим в отношении разных по вместимости контейнеров или разных номинальных объемов в одинаковой системе «контейнер – укупорка».

Выбор крайних вариантов (брекетинг) не допускается в случае, если невозможно подтвердить, что дозировки, вместимость контейнеров и (или) номинальные объемы, отобранные для исследования, представляют собой крайние варианты.

5. Исследуемые факторы

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

6. Дозировка

191. Выбор крайних вариантов (брекетинг) допускается в отношении нескольких дозировок, идентичных или близких по составу.

Примерами могут служить:

капсулы с разными дозировками, различающиеся по массе их содержимого, имеющего один и тот же состав;

таблетки с разными дозировками, различающиеся по массе исходного гранулята;

растворы для приема внутрь с разными дозировками, незначительно различающиеся по составу (например, за счет используемых красителей или ароматизаторов).

При обосновании выбор крайних вариантов (брекетинг) допускается в отношении исследования нескольких дозировок, отличающихся изменением содержания фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ. Обоснованием можно считать сопоставимый профиль стабильности различных дозировок серий, использованных в клинических исследованиях, или серий, полученных на стадии разработки.

Если в разных дозировках были использованы различные вспомогательные вещества, использование метода выбора крайних вариантов (брекетинга), как правило, не допустимо.

7. Вместимость и (или) номинальные объемы системы «контейнер – укупорка»

192. Выбор крайних вариантов (брекетинг) допустим в случае использования одинаковой системы «контейнер – укупорка», если при прочих равных условиях имеются различия во вместимости контейнера или номинальном объеме. Вместе с тем, если планируется проведение исследования при различиях как по вместимости контейнера, так и по номинальному объему, нельзя принимать за крайние варианты наибольшую и наименьшую вместимости контейнера всех конфигураций упаковки. Необходимо тщательно подбирать крайние варианты и сравнивать различные параметры системы «контейнер – укупорка», способные повлиять на стабильность лекарственного препарата. К таким параметрам относятся:

- толщина стенки контейнера;
- конфигурация укупорки;
- отношение площади контейнера к его объему;
- отношение свободного пространства к объему;
- степень проницаемости для паров воды или кислорода на единицу лекарственной формы;
- номинальный объем.

При достаточном обосновании выбор крайних вариантов (брекетинг) допускается в отношении одного и того же контейнера с различными вариантами укупорки. Обоснованием

можно считать анализ относительной степени проницаемости систем «контейнер – укупорка», включенных в исследование с использованием выбора крайних вариантов (брекетинга).

8. Вопросы составления плана и потенциальные риски

193. В случае если после начала исследований лекарственный препарат с одним из крайних вариантов фактора больше не планируется выпускать в обращение на рынке, то исследование допускается продолжить, чтобы обосновать стабильность лекарственного препарата с промежуточными вариантами фактора. При этом на пострегистрационном этапе необходимо взять обязательство продолжать исследования стабильности лекарственного препарата с крайними вариантами фактора.

194. До начала исследования с использованием выбора крайних вариантов (брекетинга) необходимо оценить его влияние на период до повторных исследований и срок годности. В случае если стабильность лекарственного препарата с крайними вариантами фактора различается, то лекарственные препараты с промежуточными вариантами фактора признаются не более стабильными, чем наименее стабильный лекарственный препарат с крайним вариантом фактора (т. е. срок годности лекарственного препарата с промежуточными вариантами фактора не должен превышать таковой наименее стабильного лекарственного препарата с крайним вариантом фактора).

9. Пример плана

195. В таблице 18 приведен пример плана исследования с применением выбора крайних вариантов (брекетинга). Он основывается

на лекарственном препарате, представленном в 3 дозировках и 3 вариантах вместимости контейнеров. В рассматриваемом примере необходимо подтвердить, что варианты вместимости контейнеров из полиэтилена высокой плотности объемами 15 и 500 мл действительно представляют собой крайние варианты. Серии каждой выбранной комбинации факторов необходимо исследовать во всех временных точках (как и в случае полного плана).

Таблица 18

Пример плана исследования с применением
выбора крайних вариантов (брекетинга)

Дозировка (содержание фармацевтической субстанции) (мг)		50			75			100		
Серия		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Размер контейнера (мл)	15 мл	T	T	T	—	—	—	T	T	T
	100 мл	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	500 мл	T	T	T	—	—	—	T	T	T

Примечание: T – исследуемая проба.

10. Исследования с применением матричного планирования
(матричного метода)

196. Матричное планирование (матричный метод) – разработка плана исследования стабильности, при котором в определенный момент времени исследованиям подвергается только подгруппа из общего числа проб всех комбинаций факторов. В очередной момент времени исследуется другая подгруппа проб всех комбинаций факторов. Матричное планирование предполагает, что стабильность каждой подгруппы исследуемых проб отражает стабильность всех проб в данный момент времени. К различиям проб одного и того же лекарственного препарата, например, относятся охват разных серий, разных дозировок, разных вместимостей одной и той же системы

«контейнер – укупорка» и в ряде случаев разных систем «контейнер – укупорка».

В случае если система вторичной (потребительской) упаковки вносит вклад в стабильность лекарственного препарата, то матричное планирование может применяться в отношении такой системы.

Каждое условие хранения необходимо изучать отдельным матричным планированием. Матричное планирование не должно применяться между различными исследуемыми показателями. Вместе с тем при достаточном обосновании в отношении различных исследуемых показателей допускается использование альтернативных методов.

11. Исследуемые факторы

197. Применение матричного планирования допускается в отношении нескольких дозировок, идентичных или близких по составу.

Примерами могут служить:

капсулы с разными дозировками, различающиеся по массе их содержимого, имеющего один и тот же состав;

таблетки с разными дозировками, различающиеся по массе исходного гранулята;

растворы для приема внутрь с разными дозировками, незначительно различающиеся по составу (например, за счет используемых красителей или ароматизаторов).

Примерами других исследуемых факторов, в отношении которых допускается матричное планирование, являются серии, произведенные одним и тем же способом на одном и том же оборудовании,

и варианты вместимости контейнеров и (или) номинальные объемы при одной и той же системе «контейнер – укупорка».

При обосновании матричного планирования допускается в отношении исследования нескольких дозировок, отличающихся изменением содержания фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ по отношению друг к другу, при разных вспомогательных веществах или системах «контейнер – укупорка». Обоснованием, как правило, служат подтверждающие данные. Например, матричное планирование в отношении разных укупорок или систем «контейнер – укупорка» допускается при наличии данных об относительной скорости передачи влаги (пара) или аналогичной защите от света. В качестве альтернативы допускается представить данные, подтверждающие, что кислород, влага и свет не оказывают влияния на лекарственный препарат.

12. Составление плана

198. Матричное планирование должно быть максимально сбалансировано таким образом, чтобы каждая комбинация факторов до подачи регистрационного досье на протяжении необходимого срока исследования и в последней временной точке исследовалась в равной мере. Вместе с тем с учетом рекомендации о проведении полных исследований в определенные временные точки достичь полного баланса в плане, в котором временные точки включены в матрицу, будет затруднительно.

В плане с включенными в матрицу временными точками все выбранные комбинации факторов необходимо исследовать в первую и последнюю временные точки, а в промежуточные временные точки исследованию будут подлежать только определенные

комбинации. В случае если до регистрации полные данные долгосрочных исследований на предлагаемый срок годности будут отсутствовать, то все выбранные комбинации серий, дозировок, варианты вместимости контейнеров и номинальных объемов необходимо проанализировать по истечении 12 месяцев исследований или в последнюю временную точку перед подачей регистрационного досье. В отношении каждой выбранной комбинации должны быть дополнительно доступны данные о не менее чем 3 временных точках (включая начальную) за первые 12 месяцев исследования. При матричном планировании в ускоренных и промежуточных исследованиях необходимо убедиться в том, что анализ всех выбранных комбинаций факторов проводился не менее чем в 3 временных точках, включая первую и последнюю.

В случае если лекарственный препарат в одной из дозировок либо в одном варианте вместимости контейнера и (или) одном из номинальных объемов, в отношении которых применяется матричное планирование, больше не предполагается выпускать в обращение на рынке, исследование его стабильности допускается продолжить, чтобы обосновать стабильность лекарственного препарата в других дозировках, с другими вариантами вместимости контейнера и (или) номинальных объемов плана.

13. Примеры планов

199. В таблицах 19 и 20 представлены примеры матричного планирования временных точек в отношении 2 дозировок (S1 и S2). Понятиями «сокращение наполовину» и «сокращение на треть» обозначается степень сокращения по отношению к полному

плану. Например, при сокращении наполовину из полного плана исключается каждая 2-я временная точка, при сокращении на одну треть – каждая 3-я. В результате полного исследования всех комбинаций факторов в некоторых временных точках, указанных в пункте 198 настоящих Требований, в примерах, представленных в таблицах 19 и 20, величина сокращений меньше чем наполовину и одну треть. Указанные примеры предусматривают полное исследование в первой и последней точках и точке, соответствующей 12 месяцам. В связи с этим итоговое сокращение меньше чем наполовину (15/48, а не 24/48) и одну треть (10/48, а не 16/48) соответственно.

Таблица 19

Пример матричного планирования точек контроля для лекарственного препарата с 2 значениями дозировки (сокращение наполовину)

Точка контроля (месяцы)			0	3	6	9	12	18	24	36
Дозировка	S1	серия 1	T	T	–	T	T	–	T	T
		серия 2	T	T	–	T	T	T	–	T
		серия 3	T	–	T	–	T	T	–	T
	S2	серия 1	T	–	T	–	T	–	T	T
		серия 2	T	T	–	T	T	T	–	T
		серия 3	T	–	T	–	T	–	T	T

Примечание: T – исследуемая проба.

Таблица 20

Пример матричного планирования точек контроля для лекарственного препарата с 2 значениями дозировки (сокращение на треть)

Точка контроля (месяцы)			0	3	6	9	12	18	24	36
Дозировка	S1	серия 1	T	T	–	T	T	–	T	T
		серия 2	T	T	T	–	T	T	–	T
		серия 3	T	–	T	T	T	T	T	T
	S2	серия 1	T	–	T	T	T	T	T	T
		серия 2	T	T	–	T	T	–	T	T
		серия 3	T	T	T	–	T	T	–	T

Примечание: T – исследуемая проба.

В таблицах 21 и 22 приведены дополнительные примеры планов с применением матричного планирования в отношении лекарственного препарата с 3 дозировками и 3 вариантами вместимости контейнера.

В таблице 21 представлен план матричного планирования в зависимости от временных точек, а в таблице 22 – в зависимости от временных точек и факторов.

В таблице 21 исследованию подлежат все комбинации серии, дозировки и вместимости контейнера, в таблице 22 некоторые комбинации не исследуются.

Таблица 21

Пример матричного планирования точек контроля
для лекарственного препарата с 3 дозировками
(по временным точкам)

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

Примечания:

S1, S2, S3 – разные дозировки;

A, B, C – разные вместимости контейнера;

T – исследуемая проба;

T1, T2, T3 – точки контроля, где:

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

Пример матричного планирования точек контроля
для лекарственного препарата с 3 дозировками
(по временным точкам и фактору вместимости)

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

Примечание:

S1, S2, S3 – разные дозировки;

A, B, C – разные вместимости контейнера;

T – исследуемая проба;

T1, T2, T3 – точки контроля, где:

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

14. Применимость матричного планирования и степень сокращения исследований

200. При матричном планировании необходимо учитывать, в том числе:

вариабельность данных;

ожидаемую стабильность лекарственного препарата;

наличие обосновывающих данных;

различия в стабильности в пределах 1 фактора или между факторами препарата;

число комбинаций факторов в исследовании.

Матричное планирование применимо в случае, если данные, дополнительно подтверждающие стабильность, свидетельствуют о прогнозируемой стабильности лекарственного препарата.

К данным, дополнительно подтверждающим стабильность, относятся:

данные о стабильности серий фармацевтической субстанции, полученной с помощью экспериментальных путей синтеза, маломасштабных серий материалов, исследуемых лекарственных препаратов, не предназначенных для выпуска в обращение, лекарственных препаратов с похожим составом и лекарственных препаратов, укупоренных в контейнеры, отличные от выпускаемых в обращение на рынке;

данные о результатах исследований контейнеров;

прочие научные обоснования.

Матричное планирование возможно в случае, 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. В случае если эти данные свидетельствуют о значительной вариабельности (коэффициент вариации больше 10 %), матричное планирование неприменимо.

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

В случае если матричное планирование признается допустимым, степень сокращения по отношению к полному плану зависит от числа комбинаций факторов, подлежащих оценке. Чем больше факторов и вариантов одного фактора, тем большего сокращения можно достичь. Вместе с тем все сокращенные планы должны обладать способностью достоверно прогнозировать срок годности лекарственного препарата.

15. Потенциальный риск

201. Вследствие меньшего количества получаемых данных матричное планирование факторов, не являющихся временными точками, дает менее точную оценку срока годности, а сам срок годности оказывается короче, чем при соответствующем полном плане. Такое матричное планирование может не обладать достаточной точностью для выявления главных эффектов или эффектов взаимодействия, что приводит к неправильному объединению данных о различных факторах при оценке срока годности. В случае если сокращение числа исследуемых комбинаций факторов избыточно, а данные исследованных комбинаций факторов для определения срока годности не подлежат объединению, то может быть невозможно оценить сроки годности неисследованных комбинаций факторов.

Применение матричного планирования только временных точек зачастую обладает сопоставимой с полным планом способностью выявлять различия в степени изменения факторов и определять срок годности. Это свойство достигается за счет предполагаемой линейности процесса деградации исследуемого продукта, а также в результате полного исследования всех комбинаций факторов в первой и последней временных точках перед подачей регистрационного досье.

16. Оценка данных

202. Данные о стабильности, полученные в результате исследований по сокращенному плану, следует обрабатывать таким же образом, как и данные о стабильности, полученные в результате полных исследований в соответствии с разделом IX настоящих Требований.

IX. Оценка данных о стабильности

1. Общие сведения

203. В настоящем разделе даются указания по использованию данных о стабильности, полученных в соответствии с разделами III – VIII настоящих Требований, для установления периода до повторных исследований стабильной фармацевтической субстанции либо срока годности малоустойчивой фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, представляемых в регистрационном досье.

В настоящем разделе описано, когда и как можно применять экстраполяцию, чтобы предложить такой период до повторных исследований стабильной фармацевтической субстанции либо срок годности малоустойчивой фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, который превышает период, охватывающий имеющиеся данные долгосрочных исследований стабильности.

Требования к оценке и статистическому анализу данных о стабильности, изложенные в пунктах 39 – 46 и 85 – 92 настоящих Требований, являются краткими по характеру и ограниченными по области применения. В этих пунктах, например, указано, что возможным подходом к анализу количественных данных о стабильности для установления периода до повторных исследований или срока годности является регрессионный анализ и следует проводить статистический анализ для определения возможности объединения данных для разных серий с использованием уровня значимости, равного 0,25 (если не обосновано иное). Однако эти пункты содержат недостаточно подробную информацию и не охватывают ситуации,

когда исследование по полному или сокращенному плану проводится с включением множества факторов.

Положения настоящего раздела дополняют указания, приведенные в разделах III, IV, VI и VII настоящих Требований, и применимы к оценке данных о стабильности, которые должны быть представлены в регистрационном досье для новых фармацевтических субстанций и соответствующих лекарственных препаратов. В настоящем разделе содержатся указания по установлению периодов до повторных исследований стабильных фармацевтических субстанций и сроков годности лекарственных препаратов, предназначенных для хранения при обычных условиях окружающей среды. Нельзя использовать такие термины, как «условия окружающей среды» или «комнатная температура» в информации о препарате при указании условий хранения.

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

Для получения информации о выборе и обосновании критериев приемлемости следует обращаться к соответствующей нормативно-технической документации государств-членов, а для получения данных о проведении исследований по полному или сокращенному плану – к разделу VIII настоящих Требований.

2. Общие положения

204. Планирование и проведение исследований стабильности должны соответствовать разделам III, IV, VI и VII настоящих Требований. Цель этих исследований состоит в том, чтобы на

основании исследований не менее 3 серий фармацевтической субстанции или лекарственного препарата установить период до повторных исследований или срок годности, применимые для всех серий, которые будут впоследствии произведены и упакованы при одинаковых условиях, а также сформулировать в информации о препарате указания по хранению всех будущих серий, произведенных и упакованных в тех же условиях. Степень вариабельности отдельных серий обеспечивает уверенность в том, что произведенные впоследствии промышленные серии будут соответствовать критериям приемлемости в течение заданного периода до повторных исследований или срока годности.

205. Несмотря на то что ожидаются некоторые производственные и аналитические вариации, лекарственный препарат должен быть произведен таким образом, чтобы при выпуске серии лекарственного препарата обеспечить 100-процентное содержание фармацевтической субстанции от заявленного. В случае если при выпуске серии лекарственного препарата содержание фармацевтической субстанции в сериях, использованных для получения данных, включаемых в регистрационное досье, выше 100 процентов от заявленного (с учетом производственных и аналитических вариаций), то первоначально заявленный в регистрационном досье срок годности допускается увеличить. В случае если при выпуске серии лекарственного препарата содержание фармацевтической субстанции в ней ниже 100 процентов от заявленного, то до окончания предлагаемого срока годности содержание может опуститься ниже нижнего критерия приемлемости.

206. При представлении и анализе данных о стабильности необходимо придерживаться систематического подхода. Данные о стабильности должны в соответствующих случаях включать в себя

результаты физических, химических, биологических и микробиологических исследований, в том числе относящиеся к определенным показателям качества лекарственной формы (например, скорость растворения твердых лекарственных форм для приема внутрь). Необходимо оценить правильность материального баланса и изучить факторы, которые могут привести к явному занижению материального баланса, включая, например, механизмы деградации, способность определять стабильность и присущую аналитическим методикам вариабельность.

207. Базовые концепции оценки данных о стабильности одно- и многофакторных исследований, а также исследований с полным и сокращенным планом одинаковы. Для выявления критичных показателей качества, которые с большой долей вероятности будут влиять на качество и функциональные характеристики фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, необходимо оценить результаты формализованных исследований стабильности и в соответствующих случаях дополнительные данные. Каждый показатель качества необходимо оценивать отдельно, а затем для определения периода до повторных исследований и срока годности провести обобщенную оценку результатов. Период до повторных исследований и срок годности не должны превышать таковые отдельного показателя качества.

208. В блок-схеме согласно приложению № 6 определен поэтапный подход к оценке данных о стабильности, а также указано, когда и в какой степени можно применять экстраполяцию для установления предлагаемого периода до повторных исследований или срока годности. В пунктах 214 – 224 настоящих Требований изложены:

способ анализа данных долгосрочных исследований по соответствующим количественным исследуемым показателям, полученным по результатам многофакторного исследования по полному и сокращенному планам;

информация о способе использования регрессионного анализа для оценки периода до повторных исследований или срока годности;

примеры статистических расчетов для определения возможности объединения данных, полученных для различных серий или других факторов.

Допускается использовать статистические подходы и методы анализа, изложенные в научной литературе.

209. Определенные количественные химические показатели качества (например, количественное определение, продукты деградации, содержание консерванта) фармацевтической субстанции и лекарственного препарата при долгосрочном хранении обладают кинетикой нулевого порядка. В связи с этим данные о таких показателях качества подлежат статистическому анализу, предусмотренному приложением № 6 к настоящим Требованиям, включая линейную регрессию и тест объединения. Несмотря на то, что кинетика остальных количественных показателей качества (например, рН, растворение), как правило, неизвестна, допускается использовать те же статистические методы, если они применимы.

210. Наличие в настоящем подразделе указаний 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 повторных исследований или сроков годности, полученных

с помощью экстраполяции. Он также может потребоваться для подтверждения предлагаемых периодов до повторных исследований или сроков годности и в других случаях.

3. Представление данных

211. Данные о показателях качества необходимо представить в пригодном для анализа и экспертизы формате (например, в виде таблиц, графиков, текстового описания), оценку полученных данных необходимо включить в регистрационное досье. Значения количественных показателей качества во всех временных точках необходимо представить согласно измерениям (например, содержание в процентах от заявленного). Если проводился статистический анализ, необходимо описать использованные процедуры и лежащие в основе модели предположения и обосновать их. Необходимо представить резюме результатов статистического анализа в виде таблиц и (или) представить данные долгосрочных исследований в графическом виде.

4. Экстраполяция

212. В целях увеличения периода до повторных исследований или срока годности сверх данных долгосрочных исследований допускается осуществить в регистрационном досье экстраполяцию, особенно если при ускоренном хранении значимые изменения не наблюдались. Допустимость экстраполяции данных о стабильности зависит от объема знаний о механизмах изменений, степени согласованности данных с выбранной математической моделью и наличия значимых дополнительных данных. Экстраполяцию необходимо осуществить таким образом, чтобы увеличенный период до повторных исследований или срок годности был действителен в отношении будущих серий,

результаты исследования которых близки критериям приемлемости спецификации на выпуск серии лекарственного препарата или фармацевтической субстанции.

213. Экстраполяция данных о стабильности предполагает, что один и тот же характер изменений не изменится и по прошествии периода, охваченного данными долгосрочных исследований. При осуществлении экстраполяции критичной является корректность неизменности характера изменений. При построении линии или кривой регрессии на основании данных долгосрочных исследований эти данные являются контролем корректности предполагаемого характера изменений. Для проверки степени согласия данных с полученной прямой или кривой допускается использовать статистические методы. Такой самоконтроль вне периода, обоснованного данными долгосрочных исследований, невозможен. В связи с этим период до повторных исследований или срок годности, полученный на основании экстраполяции, необходимо во всех случаях верифицировать дополнительными данными долгосрочных исследований по мере их получения. Не следует включать в протокол на серии, в отношении которых взяты обязательства, временную точку, которая соответствует концу периода до повторных исследований или срока годности, полученного на основании экстраполяции, если это специально не обосновано.

5. Оценка данных при определении периода до повторных исследований стабильных фармацевтических субстанций или срока годности лекарственных препаратов, подлежащих хранению при комнатной температуре

214. Систематизированную оценку данных, полученных в ходе формализованных исследований стабильности, следует проводить

в соответствии с указаниями, приведенными в настоящем подразделе. Необходимо последовательно оценить данные о стабильности каждого показателя качества. Оценка фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, подлежащих хранению при комнатной температуре, начинается с поиска некоторого значимого изменения в условиях ускоренных и, если применимо, промежуточных исследований и продолжается путем анализа тенденций и вариабельности данных долгосрочных исследований. Изложенные ниже условия позволяют осуществить экстраполяцию в целях увеличения периода до повторных исследований и срока годности сверх данных долгосрочных исследований.

В приложении № 6 к настоящим Требованиям приведена схема принятия решений при оценке данных по периоду до повторного исследования и определения срока годности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов (за исключением лекарственных препаратов, подлежащих замораживанию).

6. Оценка данных при отсутствии значимого изменения в условиях ускоренных исследований

215. Случай, при котором результаты долгосрочных и ускоренных исследований должны изменяться во времени статистически незначимо или результаты изменяются со статистически незначимой вариабельностью или без вариабельности.

Если данные долгосрочных и ускоренных исследований свидетельствуют об отсутствии значимых изменений показателя качества во времени или изменения невелики по отношению к критерию приемлемости, а также если отсутствует вариабельность или она статистически незначительна, фармацевтическая субстанция или

лекарственный препарат по данному показателю качества в течение периода до повторных исследований или срока годности укладываются в критерии приемлемости спецификации. В таких случаях статистический анализ, как правило, не требуется, но необходимо представить обоснование его отсутствия. К таким обоснованиям относятся анализ характера протекания изменений или причины их отсутствия, значимость результатов ускоренных исследований, материальный баланс и (или) дополнительные данные, описанные в разделах III и IV настоящих Требований. В целях увеличения периода до повторных исследований или срока годности сверх ускоренных данных допускается осуществление экстраполяции. Предлагаемый период до повторных исследований или срок годности допускается увеличить не более чем в 2 раза, но не более чем на 12 месяцев по сравнению с периодом, охваченным данными долгосрочных исследований.

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

Если данные долгосрочных или ускоренных исследований свидетельствуют о значимых изменениях показателя качества во времени и (или) внутрифакторной либо межфакторной вариабельности, определить период до повторных исследований и срок годности можно с помощью статистического анализа. Если обнаруживаются различия в стабильности между сериями, другими факторами (например, дозировкой, вместимостью контейнера и (или) номинальным объемом) или комбинациями факторов (например, дозировкой и вместимостью контейнера и (или) номинальным объемом), которые препятствуют объединению данных, то предлагаемый период до повторных исследований либо срок годности не должен превышать наиболее

короткий период (срок), установленный для какой-либо серии, иного фактора или комбинации факторов. Если различия явно объясняются определенным фактором (например, дозировкой), допускается присваивать различные сроки годности различным вариантам определенного фактора (например, различным дозировкам).

217. Необходимо представить результаты анализа, объясняющего причину различий и общую значимость таких различий для лекарственного препарата. Допускается экстраполяция сверх периода, охваченного данными долгосрочных исследований, однако степень экстраполяции будет зависеть от того, подлежат ли данные долгосрочных исследований о показателе качества статистическому анализу.

Если данные долгосрочных исследований не подлежат статистическому анализу, но представлены значимые дополнительные данные, то предлагаемый период до повторных исследований или срок годности допускается увеличить не более чем в 1,5 раза, но не более чем на 6 месяцев по сравнению с периодом, охваченным данными долгосрочных исследований. К значимым дополнительным данным относятся удовлетворительные данные долгосрочных исследований серий разработки, которые близки по составу, произведены в меньшем масштабе или упакованы с помощью системы «контейнер – укупорка», подобной системе «контейнер – укупорка», использованной в первичных сериях для исследования стабильности.

Если данные долгосрочных исследований подлежат статистическому анализу, но такой анализ не проводился, то степень экстраполяции соответствует случаю, при котором данные не подлежат статистическому анализу. При этом если статистический анализ проведен, то период до повторных исследований или срок годности

допускается увеличить не более чем в 2 раза, но не более чем на 12 месяцев по сравнению с периодом, охваченным данными долгосрочных исследований, если это подтверждено результатами анализа и значимыми дополнительными данными.

7. Оценка данных при наблюдении значимого изменения в условиях ускоренных исследований

218. Если в условиях ускоренных исследований наблюдается значимое изменение, период до повторных исследований или срок годности будет зависеть от результатов промежуточных и долгосрочных исследований стабильности.

При отсутствии иных значимых изменений следующие физические изменения в условиях хранения при проведении ускоренных исследований не признаются значимыми и не требуют исследований в промежуточных условиях:

размягчение суппозитория, плавление которого предусмотрено при температуре 37 °C, если точка плавления однозначно подтверждена;

несоответствие критериям приемлемости по растворению 12 единиц желатиновых капсул или таблеток, покрытых желатиновой оболочкой, если невозможность растворения однозначно обусловлена склеиванием.

Если при ускоренном хранении происходит разделение мягких лекарственных форм на фазы, необходимо провести промежуточные исследования. При определении отсутствия иных значимых изменений необходимо рассмотреть возможность эффектов взаимодействия.

219. Если по результатам хранения в промежуточных условиях значимые изменения не обнаруживаются, допускается осуществить экстраполяцию сверх данных долгосрочных исследований. При этом

степень экстраполяции будет зависеть от того, подлежат ли данные статистическому анализу.

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

Если данные долгосрочных исследований показателя качества подлежат статистическому анализу, но такой анализ не проводился, то степень экстраполяции соответствует случаю, когда данные не подлежат статистическому анализу. Если статистический анализ проведен, то период до повторных исследований или срок годности допускается увеличить не более чем в 2 раза, но не более чем на 6 месяцев по сравнению с периодом, охваченным данными долгосрочных исследований, если он подтвержден результатами анализа и значимыми дополнительными данными.

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

8. Оценка данных о периоде до повторных исследований или сроке годности для фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов, подлежащих хранению при температуре ниже комнатной

221. Данные о фармацевтической субстанции или лекарственных препаратах, подлежащих хранению в холодильнике, следует оценивать в соответствии с положениями пунктов 215 – 220 настоящих Требований для фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов, подлежащих хранению при комнатной температуре, за исключением тех случаев, когда имеются особые указания, приведенные ниже. Следует использовать блок-схему, предусмотренную приложением № 6 к настоящим Требованиям.

222. Если по результатам ускоренных исследований значимые изменения во времени не обнаруживаются, то экстраполяция периода до повторных исследований или срока годности сверх периода, охваченного данными долгосрочных исследований, осуществляется в соответствии с положениями пунктов 216 – 218 настоящих Требований, за исключением того, что степень экстраполяции должна быть более ограниченной (то есть на более короткий срок).

Если данные долгосрочных и ускоренных исследований свидетельствуют о незначительном изменении и небольшой вариабельности, то без вспомогательного статистического анализа предлагаемый период до повторных исследований или срок годности, как правило, допускается увеличить не более чем в 1,5 раза, но не более чем на 6 месяцев сверх периода, охваченного данными долгосрочных исследований.

Если данные долгосрочных и ускоренных исследований свидетельствуют о значимом изменении во времени и (или) вариабельности, то предлагаемый период до повторных исследований

или срок годности допускается увеличить не более чем на 3 месяца, в случае, если данные долгосрочных исследований подлежат статистическому анализу, но он не проводился, или данные долгосрочных исследований не подлежат статистическому анализу, но представлены значимые дополнительные данные.

Если данные долгосрочных или ускоренных исследований свидетельствуют о значимом изменении во времени и (или) вариабельности, то предлагаемый период до повторных исследований или срок годности допускается увеличить не более чем в 1,5 раза, но не более чем на 6 месяцев сверх периода, охваченного данными долгосрочных исследований, в случае, если данные долгосрочных исследований подлежат статистическому анализу и он проводился, и в случае, если экстраполяция обоснована результатами анализа и значимыми дополнительными данными.

223. Если значимые изменения выявляются в промежутке между 3-м и 6-м месяцами при ускоренном хранении, то предлагаемый период до повторных исследований или срок годности определяется данными долгосрочных исследований. При этом осуществление экстраполяции недопустимо. Кроме того, может потребоваться сокращение периода до повторных исследований или срока годности по сравнению с периодом, охваченным данными долгосрочных исследований. Если данные долгосрочных исследований варьируются, то допускается верифицировать предлагаемый период до повторных исследований или срок годности с помощью статистического анализа.

Если значимое изменение выявляется в первые 3 месяца при ускоренном хранении, то предлагаемый период до повторных исследований или срок годности определяется данными долгосрочных исследований. При этом осуществление экстраполяции недопустимо.

Может потребоваться сокращение периода до повторных исследований или срока годности по сравнению с периодом, охваченным данными долгосрочных исследований. Если данные долгосрочных исследований варьируются, то допускается верифицировать предлагаемый период до повторных исследований или срок годности с помощью статистического анализа. Кроме того, необходимо представить анализ влияния кратковременных отклонений за пределы заявленных условий хранения (например, при транспортировке или разгрузке). Указанный анализ, если применимо, можно усилить данными последующего исследования 1 серии фармацевтической субстанции или лекарственного препарата при ускоренном хранении менее 3 месяцев.

224. Период до повторных исследований фармацевтических субстанций или срок годности лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, должен определяться данными долгосрочных исследований. При отсутствии данных ускоренных исследований фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов, подлежащих хранению в морозильной камере, в целях исследования влияния кратковременных отклонений за пределы предлагаемых условий хранения (например, при транспортировке или разгрузке) следует изучить 1 серию при повышенной температуре (например, при 5 ± 3 °C или 25 ± 2 °C) в течение соответствующего периода.

225. Период до повторных исследований фармацевтических субстанций или срок годности лекарственных препаратов, подлежащих хранению при температуре ниже минус 20 °C, должен определяться данными долгосрочных исследований и рассматриваться отдельно в каждом конкретном случае.

9. Общие подходы к статистической обработке данных

226. На момент подачи регистрационного досье для анализа данных долгосрочных исследований стабильности первичных серий следует использовать статистические методы. Целью такого анализа является определение с высокой степенью надежности периода до повторных исследований или срока годности, в течение которого количественные показатели качества будут соответствовать критериям приемлемости для всех будущих серий, произведенных, упакованных и хранящихся в схожих условиях.

227. Если для оценки данных долгосрочных исследований вследствие выявленных изменений во времени и (или) вариабельности проводился статистический анализ, то для анализа данных серий, в отношении которых взяты обязательства, в целях верификации или увеличения ранее одобренного периода до повторных исследований или срока годности необходимо использовать тот же метод анализа.

228. Для оценки данных о стабильности количественного показателя качества и определения периода до повторных исследований и срока годности целесообразно использовать регрессионный анализ. Характер зависимости между показателем качества и временем определяет необходимость преобразования данных в целях проведения линейного регрессионного анализа. Зависимость может быть выражена линейной или нелинейной функцией на арифметической или логарифмической шкале.

229. Приемлемым подходом определения периода до повторных исследований или срока годности является анализ количественного показателя качества (например, количественное определение, продукты деградации) путем выяснения наиболее ранней временной точки, в которой 95-процентный доверительный предел среднего значения

количественного показателя пересекает предложенный критерий приемлемости.

230. Критерий приемлемости показателя качества, уменьшающегося во времени, сравнивают с нижним односторонним 95-процентным доверительным пределом. Критерий приемлемости показателя качества, увеличивающегося со временем, сравнивают с верхним односторонним 95-процентным доверительным пределом. Если показатель качества может изменяться разнонаправленно или сведения о характере его изменения отсутствуют, необходимо рассчитать двусторонние 95-процентные доверительные пределы и сравнить их границы с верхним и нижним критериями приемлемости.

231. При использовании статистического метода для анализа данных в целях получения надежного статистического заключения о предлагаемом периоде повторных исследований или сроке годности необходимо учитывать план исследования стабильности. Указанный подход позволяет определить период до повторных исследований или срок годности серии либо нескольких серий, если после проведения необходимых статистических тестов данные были объединены. Примеры статистических подходов к анализу данных о стабильности для исследований с одним или многими критериями, проводимыми по полному или сокращенному плану, приведены в подразделе 10 настоящего раздела.

10. Примеры статистических подходов к анализу данных о стабильности

232. Линейная регрессия, тесты на объединяемость и статистическое моделирование являются примерами статистических методов и процедур, которые допускается использовать при анализе

данных о стабильности, подлежащих статистическому анализу количественного показателя качества, для которого предложен критерий приемлемости.

11. Анализ данных одной серии

233. Предполагается, что зависимость между определенным количественным показателем качества и временем носит линейный характер. На рисунке 1 представлена линия регрессии для показателя «Количественное определение» лекарственного препарата с верхним и нижним критериями приемлемости, установленными на уровне 105 и 95 процентов от заявленного, с 12-месячными данными долгосрочных исследований и предлагаемым сроком годности, равным 24 месяцам. В указанном примере используются двусторонние 95-процентные доверительные пределы для среднего значения, поскольку заранее неизвестно, увеличится или уменьшится со временем количественное определение (например, лекарственного препарата на водной основе в полупроницаемом контейнере). Нижний доверительный предел пересекает нижний критерий приемлемости на сроке 30 месяцев, тогда как верхний доверительный предел вообще не пересекает верхний критерий приемлемости. Таким образом, предлагаемый срок годности, равный 24 месяцам, подтверждается статистическим анализом показателя «Количественное определение» при условии соблюдения положений пунктов 215 – 231 настоящего раздела.

234. При анализе данных показателя качества, для которого установлен верхний или нижний критерий приемлемости, рекомендуется использовать соответствующий односторонний 95-процентный предел для среднего. На рисунке 2 представлена линия

регрессии для продукта деградации лекарственного препарата с 12-месячными данными долгосрочных исследований и предлагаемым сроком годности, равным 24 месяцам, при этом критерий приемлемости не превышает 1,4 процента. Верхний односторонний 95-процентный доверительный предел для среднего пересекает критерий приемлемости на сроке, равном 31 месяцу. Таким образом, предлагаемый срок годности, равный 24 месяцам, подтверждается статистическим анализом показателя «Продукт деградации» при условии соблюдения положений пунктов 215 – 231 настоящего раздела.

235. При применении указанного в пункте 234 настоящего подраздела подхода ожидается, что среднее значение количественного показателя качества (например, количественное определение, продукты деградации) будет соответствовать критериям приемлемости до конца периода до повторных исследований или срока годности при 95-процентном доверительном уровне.

Указанный подход допускается использовать для определения периода до повторных исследований или срока годности 1 серии, отдельных серий или нескольких серий после объединения данных с использованием надлежащих статистических тестов, описанных ниже.

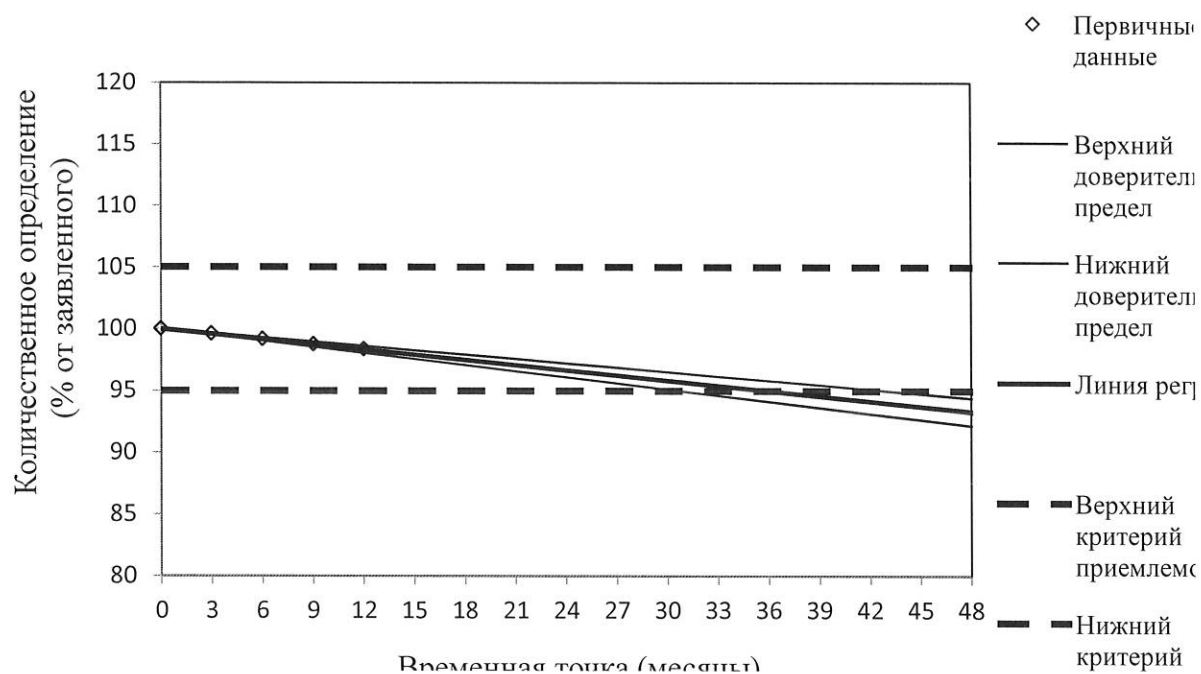


Рис. 1. Определение срока годности на основании данных количественного определения с использованием верхнего и нижнего пределов критерия приемлемости (долгосрочные исследования стабильности при температуре 25 °C и относительной влажности 60 %)

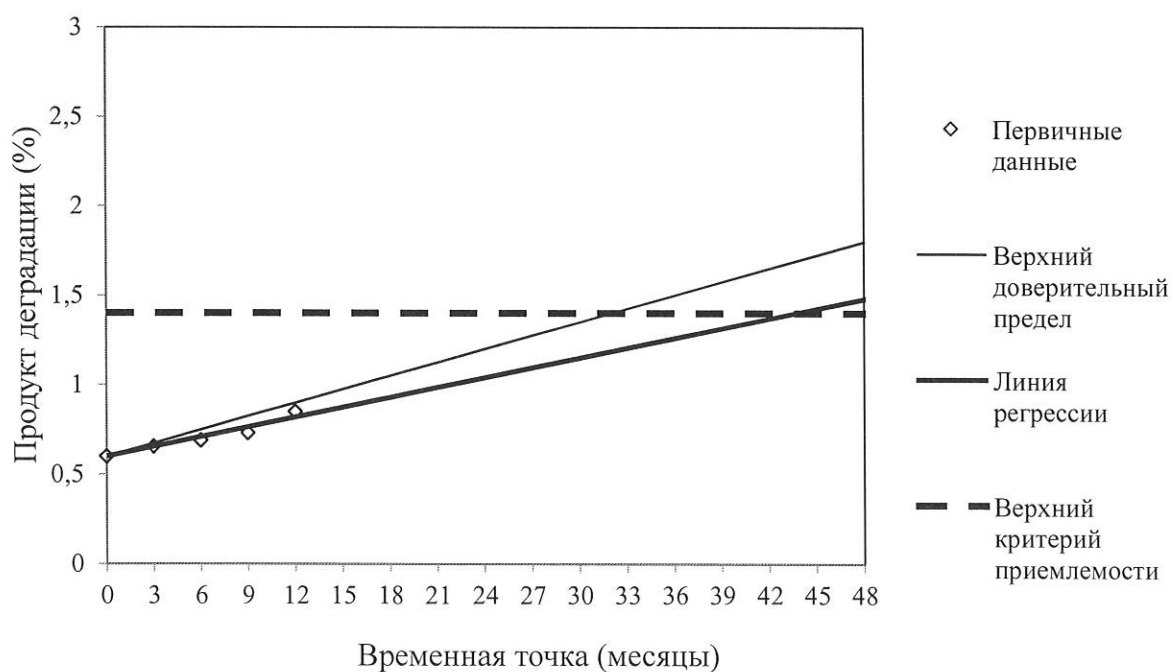


Рис. 2. Определение срока годности на основании данных о содержании продукта деградации с использованием верхнего предела критерия приемлемости (долгосрочные исследования стабильности при температуре 25 °C и относительной влажности 60 %)

12. Анализ данных исследований 1 фактора по полному плану

236. Период до повторных исследований фармацевтической субстанции или срок годности лекарственных препаратов, представленных в 1 дозировке, 1 вместимостью контейнера и (или) номинальным объемом, как правило, определяется по результатам исследования стабильности не менее 3 серий. При анализе данных таких однофакторных исследований с 1 серией по полному плану допускается использовать 2 статистических подхода.

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

Второй статистический подход (тест на объединяемость) используется для определения допустимости объединения данных различных серий в целях получения единой величины периода до повторных исследований или срока годности.

237. Оценка подтверждения предлагаемого периода до повторных исследований или срока годности всех исследуемых серий.

Целью подхода является определение, насколько полученный по результатам исследований период до повторных исследований или срок годности всех серий более продолжительный, чем предлагаемый. С использованием процедуры, предусмотренной пунктами 233 – 244 настоящего подраздела, на основании отдельных точек пересечения, отдельных наклонов и объединенной среднеквадратической ошибки, рассчитанной для всех серий, необходимо оценить период до повторных исследований или срок годности каждой серии. Если расчетный период до повторных исследований или срок годности каждой серии более продолжительный, чем предлагаемый, то предлагаемый период до повторных исследований или срок годности

считается приемлемым при условии соблюдения указаний по экстраполяции, предусмотренных пунктами 214 – 231 настоящего раздела. Проводить тест на объединяемость и определять наиболее упрощенную модель не требуется, за исключением случая, если один или более расчетных периодов до повторных исследований или сроков годности короче предлагаемого, для определения возможности объединения серий для обоснования более длительного периода до повторных исследований или срока годности проводится тест на объединяемость.

Указанный подход также допустим в рамках процесса объединения, предусмотренного пунктами 238 и 239 настоящего подраздела. Если линии регрессии отдельных серий имеют общий наклон и рассчитанные периоды до повторных исследований или сроки годности, основанные на общем наклоне и отдельных точках пересечения, находятся дальше предлагаемого периода до повторных исследований или срока годности, то продолжать тест на объединяемость точек пересечения, как правило, не требуется.

238. Оценка объединяемости данных разных серий.

Ковариационный анализ

Перед объединением данных нескольких серий в целях определения периода до повторных исследований или срока годности необходимо провести предварительный статистический тест, чтобы определить, имеют ли линии регрессии разных серий общий наклон и общую нулевую точку пересечения. Для выявления различий между наклонами и точками пересечения линий регрессии различных серий допускается проведение ковариационного анализа (ANCOVA), в котором время принимается за ковариату. Каждый из указанных тестов необходимо проводить при уровне значимости,

равном 0,25, чтобы компенсировать ожидаемую низкую мощность исследования вследствие относительно небольшого размера выборки, характерного для типичного формализованного исследования стабильности.

Если по результатам теста гипотеза о равенности наклонов отвергается (то есть имеются значимые различия между наклонами разных серий), то объединять данные различных серий недопустимо. Период до повторных исследований или срок годности отдельных серий по результатам исследования стабильности можно определить с помощью подхода, предусмотренного пунктами 233 – 235 настоящего раздела, с использованием отдельных точек пересечения, отдельных наклонов и объединенной среднеквадратической ошибки среднего, рассчитанной для всех серий. За период до повторных исследований или срок годности всех серий принимается значение серии с наименьшей оценкой (наименьшим уровнем наклона).

Если по результатам теста гипотеза о равенности точек пересечения отвергается, но не отвергается гипотеза о равенности наклонов (то есть имеются значимые различия между точками пересечения разных серий, но значимые различия между наклонами отсутствуют), то допускается объединить данные с целью расчета общего наклона. Период до повторных исследований или срок годности отдельных серий по результатам исследования стабильности необходимо определить с помощью подхода, предусмотренного пунктами 233 – 235 настоящего подраздела, с использованием общего наклона и отдельных точек пересечения. За период до повторных исследований или срок годности всех серий принимается значение серии с наименьшей оценкой.

Если по результатам теста гипотеза о равенности наклонов и точек пересечения при уровне значимости 0,25 не отвергается (то есть

значимые различия между наклонами и точками пересечения разных серий отсутствуют), то допускается объединить данные всех серий. Единый период до повторных исследований или срок годности определяется на основании объединенных данных с помощью подхода, предусмотренного пунктами 233 – 235 настоящего подраздела, в отношении всех серий. Расчетный период до повторных исследований или срок годности, полученный на основании объединенных данных, как правило, длиннее такого периода или срока годности отдельных серий, поскольку вследствие увеличения объема данных при их объединении ширина доверительного предела среднего становится уже.

При правильном порядке проведения теста на объединяемость сначала тестируется объединяемость наклонов, затем – точек пересечения. Для определения периода до повторных исследований или срока годности допускается использовать наиболее упрощенную модель (то есть отдельные наклоны, общий наклон с отдельными точками пересечения или общий наклон и общую точку пересечения).

239. Для определения периода до повторных исследований или срока годности также допускается использовать другие статистические методы. Например, если заранее можно определить приемлемые различия между наклонами или средний период до повторных исследований либо срок годности серий, то для оценки эквивалентности наклонов и среднего периода до повторных исследований или срока годности допускается использовать соответствующие методы с целью проверки объединяемости данных. Однако такие методы необходимо заранее описать, оценить и обосновать, а также в определенных случаях согласовать с уполномоченным органом государства-члена. Для подтверждения приемлемости статистических свойств альтернативного метода целесообразно проведение моделирования (если применимо).

13. Анализ данных многофакторных исследований по полному плану

240. Стабильность лекарственного препарата в многофакторном исследовании по полному плану может в некоторой степени отличаться в зависимости от комбинации факторов. При анализе таких данных возможны 2 подхода.

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

Второй подход (тест на объединяемость) используется для определения допустимости объединения данных различных комбинаций факторов в целях получения единой величины периода до повторных исследований или срока годности.

241. Оценка подтверждения предлагаемого срока годности исследованиями всех комбинаций факторов.

Целью подхода является определение, насколько рассчитанный по результатам исследований срок годности всех комбинаций факторов более продолжительный, чем предлагаемый. Необходимо построить статистическую модель, включающую в себя все необходимые факторы и комбинации факторов, предусмотренные пунктом 238 настоящего раздела (ковариационный анализ), и для каждого варианта каждого фактора и каждой комбинации факторов определить сроки годности.

Если все сроки годности, рассчитанные по оригинальной модели, более продолжительные, чем предлагаемый, то дальнейшее построение модели не требуется, а предлагаемый срок годности считается приемлемым при условии соблюдения указаний, предусмотренных пунктами 215 – 231 настоящего раздела. Если один или более расчетных сроков годности короче предлагаемого, строят модель,

предусмотренную пунктом 245 настоящего раздела (ковариационный анализ). Однако до подтверждения данными предлагаемого срока годности построение окончательной модели не требуется. Сроки годности можно рассчитывать на любой стадии процесса построения модели, и дальнейшие усилия по упрощению модели не требуются, если сроки годности на всех стадиях длиннее предлагаемого.

По сравнению с подходом, предусмотренным пунктом 245 настоящего подраздела (ковариационный анализ), такой подход позволяет упростить анализ результатов сложного многофакторного исследования стабильности.

242. Проверка объединяемости данных разных серий.

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

243. Проверка объединяемости данных только по фактору «серия» (то есть на основании их принадлежности к одной серии).

Если каждая комбинация факторов рассматривается в отдельности, то проверять на объединяемость данные о стабильности допускается только по сериям, а срок годности по комбинациям факторов, не являющихся фактором «серия», следует определять отдельно согласно процедуре, предусмотренной пунктами 237 – 240 настоящего раздела. Например, в отношении лекарственного препарата, представленного в 2 дозировках и 4 вариантах вместимости контейнера, необходимо проанализировать 8 совокупностей данных из комбинаций «дозировка – вместимость контейнера» и соответственно отдельно оценить 8 сроков годности. Если поставлена задача определения единого срока годности для всех комбинаций факторов, то таким сроком выбирается наиболее короткий. Однако при применении такого

подхода не используются преимущества данных всех комбинаций факторов, поэтому срок годности менее продолжительный, чем при использовании подхода, предусмотренного пунктом 244 настоящего подраздела.

244. Проверка объединяемости данных по всем факторам и их комбинациям.

Если данные о стабильности тестируются на объединяемость по всем факторам и комбинациям факторов и результаты подтверждают допустимость объединения данных, то реально получить единый срок годности, который был бы более продолжительным, чем срок, полученный при его определении на основании отдельных комбинаций факторов. Такой срок годности является более продолжительным, поскольку вследствие увеличения объема данных при объединении серий, дозировок, вариантов вместимости контейнера и (или) номинальных объемов ширина доверительного предела среднего становится уже.

245. Ковариационный анализ.

Для выявления различий между наклонами и точками пересечения линий регрессии различных факторов и комбинаций факторов допускается проведение ковариационного анализа. Целью такой процедуры является проверка возможности в целях установления единого срока годности объединения данных о различных комбинациях факторов.

Полная статистическая модель должна включать в себя параметры «точка пересечения» и «наклон» всех основных эффектов и эффектов взаимодействия, а также параметр, отражающий случайную ошибку измерений. Если представлено обоснование, что взаимодействие высоких порядков крайне незначимо, то включать в модель эти

параметры не требуется. Если аналитические результаты первой временной точки получены для готовой лекарственной формы до ее упаковки, то для вместимости контейнера допускается исключить из полной модели параметр «точка пересечения», поскольку результаты различных вариантов вместимости контейнера и (или) номинальных объемов совпадают.

Необходимо описать тесты на объединяемость с указанием, наблюдались ли статистически значимые различия между факторами и комбинациями факторов. При правильном порядке проведения проверки на объединяемость сначала тестируется объединяемость параметра «наклон», затем параметра «точка пересечения», а эффекты взаимодействия тестируются до основных эффектов. Например, допускается начинать проверку параметра «наклон», затем параметра «точка пересечения» высших порядков взаимодействия и продолжать ее путем проверки сначала параметра «наклон», а затем параметра «точка пересечения» простых основных эффектов. Полученную наиболее упрощенную модель (после установления статистической значимости всех оставшихся параметров) допускается использовать для определения сроков годности.

Все тесты необходимо проводить при приемлемых уровнях значимости. В отношении параметров, включающих в себя параметр «серия», рекомендуется использовать уровень значимости, равный 0,25, для остальных параметров – 0,05. Если по результатам теста на объединяемость выясняется, что объединять данные различных комбинаций факторов допускается, то определение срока годности для объединенных данных осуществляется с помощью процедуры, предусмотренной пунктами 233 – 235 настоящего раздела.

Если по результатам проверки на объединяемость обнаруживается, что данные некоторых факторов или комбинаций факторов не подлежат объединению, возможны 2 сценария: для каждого варианта факторов и комбинаций факторов, оставшихся в модели, срок годности определяется отдельно или в качестве единого срока годности выбирается наиболее короткий из всех вариантов факторов и комбинаций факторов.

246. Другие методы.

Допускается использовать также другие статистические процедуры. Например, для оценки эквивалентности наклонов и среднего срока годности допускается использовать соответствующие процедуры с целью теста на объединяемость данных. Однако такую процедуру необходимо заранее описать, оценить и обосновать, а также в определенных случаях согласовать с уполномоченным органом государства-члена. Для подтверждения приемлемости статистических свойств альтернативной процедуры целесообразно проведение симуляций (если применимо).

14. Анализ данных при выборе крайних вариантов (брекетинге)

247. Статистические процедуры, описанные в пунктах 240 – 246 настоящего раздела, допускается использовать при анализе данных о стабильности, полученных по результатам исследования с использованием выбора крайних вариантов (брекетинга). Например, в отношении лекарственного препарата, представленного в 3 дозировках (S1, S2 и S3) и 3 вариантах вместимости контейнеров (P1, P2 и P3), которые были изучены в исследовании с использованием выбора крайних вариантов (брекетинга), в соответствии с которым исследовались лишь 2 крайних варианта вместимости контейнера (P1 и

P3), будет получено 6 совокупностей данных из 3×2 комбинаций «дозировка – вместимость контейнера». Для определения срока годности допускается анализировать данные в отдельности в соответствии с пунктом 243 настоящего раздела или перед определением срока годности провести тест на объединяемость в соответствии с пунктами 244 – 246 настоящего раздела.

Выбор крайних вариантов (брекетинг) предполагает, что стабильность лекарственных препаратов с крайними вариантами дозировок и вариантами вместимости контейнеров отражает стабильность лекарственных препаратов с промежуточными вариантами дозировок. Если согласно статистическому анализу стабильность лекарственного препарата в крайних дозировках или вариантах вместимости контейнеров различается, лекарственные препараты в промежуточных дозировках и вариантах вместимости контейнеров признаются не более стабильными, чем наименее стабильный лекарственный препарат с крайним вариантом фактора. Например, если P1 в указанном примере выбора крайних вариантов (брекетинга) менее стабилен, чем P3, то срок годности P2 не должен превышать таковой для P1. Интерполяция между P1 и P3 не допускается.

15. Анализ данных исследований по плану, предусматривающему матричное планирование

248. Согласно матричному планированию в каждой отдельно взятой временной точке изучается только доля от общего количества проб. В связи с этим необходимо удостовериться, что исследованы все факторы и комбинации факторов, способные повлиять на определение срока годности. Для полноценной интерпретации результатов

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

Для анализа данных о стабильности, полученных по результатам исследования с применением матричного планирования, допускается использовать статистическую процедуру, предусмотренную пунктами 240 – 246 настоящего раздела. В статистическом анализе необходимо описать использованные предположения и процедуру. В частности, необходимо указать предположения, лежащие в основе модели, в которой параметры взаимодействия незначительны. Если для исключения из модели взаимодействий факторов использовалась предварительная процедура, ее необходимо описать и обосновать. Необходимо описать конечную модель, которая использовалась для определения срока годности. Определение срока годности необходимо осуществить по каждому из оставшихся в модели параметров. Использование матричного планирования может давать заниженное

значение срока годности, чем срок годности, получаемый при использовании полного плана исследований.

Если план исследований предусматривает выбор крайних вариантов и матричное планирование, допускается применять статистическую процедуру, предусмотренную пунктами 240 – 246 настоящего раздела.

Х. Пострегистрационные исследования стабильности

1. Общие положения

249. В настоящем разделе приведены требования к данным о стабильности, которые необходимо представить с целью обоснования внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы. В настоящем разделе представлены общие указания о внесении изменений IA и IB типов и рассматриваются требования к данным при наиболее частых изменениях III типа. Настоящий раздел разъясняет и дополняет требования, предъявляемые к стабильности фармацевтической субстанции и лекарственных препаратов и содержащиеся в приложении № 19 к Правилам регистрации и экспертизы.

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

251. Если вносимые изменения требуют получения данных о стабильности готового препарата или фармацевтической субстанции, необходимые исследования стабильности, включая серии, в отношении

которых взяты обязательства, во всех случаях следует продолжать в течение одобренного уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства при регистрации лекарственного препарата срока годности (периода до повторных исследований). Если при хранении обнаруживаются отклонения от показателей стабильности, например, несоответствие (в том числе потенциальное) спецификации, необходимо незамедлительно оповестить об этом уполномоченные органы государств-членов, выдавшие регистрационное удостоверение соответствующего лекарственного препарата.

252. Объем и план исследований стабильности в целях внесения изменений определяются знанием и опытом, накопленными по результатам исследования фармацевтической субстанции и готовых препаратов, с учетом следующих сведений:

а) в случае фармацевтической субстанции: профиль стабильности, включая результаты стрессовых исследований (если применимо) (за исключением растительных препаратов), дополнительные данные, основные данные по результатам исследований в условиях долгосрочных и ускоренных исследований;

б) в случае готовых препаратов: дополнительные данные, основные данные по результатам исследований в условиях долгосрочных и ускоренных исследований.

253. При любых изменениях заявитель определяет влияние вносимых изменений на показатели качества и стабильность фармацевтической субстанции и (или) готовых лекарственных препаратов.

254. Если требуются данные о стабильности, выбор условий исследований осуществляется в соответствии с разделами III – VII

настоящих Требований. Для исследования стабильности могут применяться выбор крайних вариантов (брекитинг) и матричное планирование в соответствии с разделом VIII настоящих Требований.

255. Результаты исследований стабильности измененной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, включая запрошенный промежуток времени, описанный в настоящем разделе, с использованием условий долгосрочных и ускоренных исследований следует сравнивать с исследованиями, проведенными с неизменной фармацевтической субстанцией или готовым препаратом. Это обеспечивает отсутствие негативного влияния на профиль стабильности, то есть пределы спецификаций на фармацевтическую субстанцию или лекарственный препарат будут соблюдаться на конец предложенного периода до повторных исследований или срока годности. Сравнительные данные неизменного препарата, подаваемые с изменением, могут быть основаны на прошлых исследованиях.

В отношении лекарственного растительного сырья, промежуточных продуктов и соответствующих растительных лекарственных препаратов также должны применяться руководства по качеству лекарственных растительных препаратов, утверждаемые Комиссией. При наличии обоснования заявителя и информации об условиях хранения препарата ниже 25 °C исследование растительного сырья и лекарственных растительных препаратов в условиях ускоренных или промежуточных исследований допускается не проводить.

Если допустима экстраполяция, следует обратиться к подразделу 3 настоящего раздела.

256. Изменения I типа.

Если вносимые изменения в регистрационное досье удовлетворяют критериям изменений IA типа, указанным в приложении № 19 к Правилам регистрации и экспертизы, и необходимо представить данные о стабильности, предусмотренные дополнением V к приложению № 19 к Правилам регистрации и экспертизы.

В соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы изменение IB типа является изменением, при котором всегда требуется представление данных о стабильности. В дополнении V к приложению № 19 к Правилам регистрации и экспертизы приводятся примеры различных вариантов изменений IB типа, которые были включены в него вместе с требуемой документацией. Если изменение может повлиять на стабильность, необходимые на момент подачи регистрационного досье данные о стабильности указаны в дополнении V к приложению № 19 к Правилам регистрации и экспертизы. В иных случаях изменений IB типа по умолчанию, которые не описаны отдельно в дополнении V к приложению № 19 к Правилам регистрации и экспертизы, объем необходимых данных о стабильности определяется в каждом отдельном случае. Необходимо учитывать специальные требования к указанным изменениям, которые были включены в дополнение V к приложению № 19 к Правилам регистрации и экспертизы в качестве примеров.

257. Изменения II типа описаны в дополнении V к приложению № 19 к Правилам регистрации и экспертизы, при этом в большинстве указанных в нем случаев требования к необходимым данным при внесении таких изменений не содержатся в дополнении V к приложению № 19 к Правилам регистрации и экспертизы.

Изменения II типа, приведенные далее, касаются отдельных изменений II типа, приведенных в дополнении V к приложению № 19 к Правилам регистрации и экспертизы. Данные о стабильности, указанные ниже, должны быть частью документации, подаваемой в связи с изменением.

258. Код изменения Б.I.a.1.б (приведен в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы). Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства фармацевтической субстанции, или изменение производителя фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества), фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье лекарственного препарата отсутствует сертификат соответствия Европейской фармакопее, сертификат соответствия Фармакопее Союза или фармакопеям государств-членов: внесение нового производителя фармацевтической субстанции, обоснованной мастер-файлом фармацевтической субстанции.

При введении производителя фармацевтической субстанции, обоснованного мастер-файлом фармацевтической субстанции, данные о стабильности необходимо включить в часть мастер-файла фармацевтической субстанции производителя.

В отношении данных о стабильности фармацевтической субстанции необходимо следовать указаниям, содержащимся в разделе VI настоящих Требований.

Если изменение показателей качества фармацевтической субстанции может привести к снижению стабильности готового лекарственного препарата, могут потребоваться дополнительные 6-месячные данные о стабильности последнего в условиях

долгосрочных и ускоренных исследований не менее 2 серий, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленной серии.

259. Код изменения Б.І.а.1.в. Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства фармацевтической субстанции, или изменение производителя фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества), фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье лекарственного препарата отсутствует сертификат соответствия Европейской фармакопее, сертификат соответствия Фармакопее Союза или фармакопеям государств-членов: предлагаемый производитель использует резко отличающийся способ синтеза или условия производства, которые могут изменить такие важные показатели качества фармацевтической субстанции, как качественный и (или) количественный профиль примесей, требующий квалификации, или физико-химические свойства, влияющие на биодоступность.

В отношении данных о стабильности фармацевтической субстанции необходимо следовать указаниям, содержащимся в разделе V настоящих Требований.

Если изменение показателей качества фармацевтической субстанции может привести к снижению стабильности готового лекарственного препарата, могут потребоваться дополнительные 6-месячные данные о стабильности последнего в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 2 серий, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленной серии.

260. Код изменения Б.І.а.1.ж. Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства фармацевтической субстанции, или изменение

производителя фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества), фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее, сертификат соответствия Фармакопее Союза или фармакопеем государств-членов: внесение нового производителя фармацевтической субстанции, не имеющей мастер-файла фармацевтической субстанции и требующей существенного обновления соответствующего раздела регистрационного досье фармацевтической субстанции.

В отношении данных о стабильности фармацевтической субстанции необходимо следовать указаниям, содержащимся в разделе VI настоящих Требований.

Если изменение показателей качества фармацевтической субстанции может привести к снижению стабильности готового лекарственного препарата, могут потребоваться дополнительные 6-месячные данные о стабильности последнего в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 2 серий, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленной серии.

261. Код изменения B.I.a.2.б. Изменение процесса производства фармацевтической субстанции: значимое изменение процесса производства фармацевтической субстанции, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата. При изменении процесса производства фармацевтической субстанции допускается использование следующих подходов.

Если изменение показателей качества (например, физических свойств, профиля примесей) фармацевтической субстанции может привести к снижению ее стабильности, необходимо представить

сравнительные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований фармацевтической субстанции до и после ее изменения:

для стабильных фармацевтических субстанций – 3-месячное исследование на 1 серии, объем которой не меньше, чем объем опытно-промышленной серии (определение стабильной фармацевтической субстанции представлено в подразделе 3 настоящего раздела);

для нестабильных фармацевтических субстанций – 6-месячное исследование на 3 сериях, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленных серий.

Если изменение показателей качества фармацевтической субстанции может привести к снижению стабильности готового препарата, могут потребоваться дополнительные 6-месячные данные о стабильности последнего в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 2 серий, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленных серий.

262. Код изменения Б.І.а.2.г. Изменения процесса производства фармацевтической субстанции: изменение затрагивает лекарственный растительный препарат, а именно: географический источник, способ производства или приготовления. При изменении процесса производства фармацевтической субстанции допускается использование следующих подходов.

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

для стабильных фармацевтических субстанций – 3-месячное исследование на 1 серии, объем которой не меньше, чем объем опытно-промышленной серии (определение стабильной фармацевтической субстанции представлено в подразделе 3 настоящего раздела);

для нестабильных фармацевтических субстанций – 6-месячное исследование на 3 сериях, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленных серий.

Если изменение показателей качества фармацевтических субстанций может привести к снижению стабильности готового препарата, могут потребоваться дополнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 2 серий, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленных серий.

263. Код изменения Б.І.в.1.б. Изменение первичной упаковки фармацевтической субстанции: качественный и (или) количественный состав для стерильных или незамороженных биологических (иммунологических) фармацевтических субстанций.

При изменении первичной упаковки стерильной фармацевтической субстанции необходимо представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности фармацевтической субстанции в условиях долгосрочных и ускоренных исследований 2 серий, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленных серий. Положения настоящего пункта не распространяются на биологические (иммунологические) фармацевтические субстанции.

264. Код изменения Б.ІІ.а.3.б.2. Изменение состава (вспомогательных веществ) готового препарата: качественные или количественные изменения 1 или более вспомогательных веществ, которые могут существенно повлиять на качество, безопасность или

эффективность лекарственного препарата. При изменении состава готового препарата допускается использование следующих подходов:

а) для лекарственных форм, стандартных в отношении показателей стабильности (например, твердые лекарственные формы с немедленным высвобождением, растворы), при условии стабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований 2 серий, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленных серий;

б) для лекарственных форм, критических в отношении показателей стабильности (например, лекарственных форм с пролонгированным высвобождением), или при нестабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.

265. Код изменения Б.П.а.4.б. Изменение массы оболочки лекарственных форм для приема внутрь или изменение массы оболочки капсулы: лекарственные формы с кишечнорастворимым, модифицированным или пролонгированным высвобождением, в которых оболочка является критическим фактором высвобождения.

При изменении массы оболочки лекарственных форм для приема внутрь рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.

266. Код изменения Б.П.а.5. Изменение концентрации однодозного, полностью вводимого парентерального препарата при неизменности содержания фармацевтической субстанции на единицу дозы (то есть дозировки).

При изменении концентрации однодозного, полностью вводимого парентерального препарата рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.

267. Код изменения Б.П.б.1.в. Замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства готового препарата: площадка, на которой осуществляются производственные операции для биологических (иммунологических) лекарственных препаратов или лекарственных форм, произведенных с помощью сложных производственных процессов, за исключением выпуска серий, контроля серий и вторичной (потребительской) упаковки.

Положения настоящего пункта не распространяются на биологические (иммунологические) фармацевтические субстанции и соответствующие им готовые препараты.

При изменении (замене или добавлении) производственной площадки для части или всего процесса производства готового препарата допускается использование следующих подходов.

Если изменение показателей качества (например, физических свойств, профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные

данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований готового препарата до и после его изменения:

для лекарственных форм, стандартных в отношении показателей стабильности (например, твердых лекарственных форм с немедленным высвобождением, растворов), при условии стабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований 2 серий, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленных серий;

для лекарственных форм, критических в отношении показателей стабильности (например, лекарственных форм с пролонгированным высвобождением), или при нестабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.

268. Код изменения Б.П.б.3.б. Изменение процесса производства готового препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве готового препарата: значимые изменения процесса производства, которые могут оказать значимое влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата. При изменении процесса производства готового препарата допускается использование следующих подходов.

Если изменение показателей качества (например, физических свойств, профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные

данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований готового препарата до и после его изменения:

для лекарственных форм, стандартных в отношении показателей стабильности (например, твердых лекарственных форм с немедленным высвобождением, растворов), при условии стабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований 2 серий, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленных серий;

для лекарственных форм, критических в отношении показателей стабильности (например, лекарственных форм с пролонгированным высвобождением), или при нестабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.

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

При изменении процесса производства готового препарата допускается использование следующих подходов.

Если изменение показателей качества (например, физических свойств, профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований готового препарата до и после его изменения:

для лекарственных форм, стандартных в отношении показателей стабильности (например, твердых лекарственных форм с немедленным высвобождением, растворов), при условии стабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований 2 серий, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленных серий;

для лекарственных форм, критических в отношении показателей стабильности (например, лекарственных форм с пролонгированным высвобождением), или при нестабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.

270. Код изменения Б.П.б.3.д. Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата: введение или увеличение избытка, используемого в отношении фармацевтической субстанции.

При изменении процесса производства готового препарата допускается использование следующих подходов.

Если изменение показателей качества (например, физических свойств, профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований готового препарата до и после его изменения:

для лекарственных форм, стандартных в отношении показателей стабильности (например, твердых лекарственных форм с немедленным высвобождением, растворов), при условии стабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований 2 серий, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленных серий;

для лекарственных форм, критических в отношении показателей стабильности (например, лекарственных форм с пролонгированным высвобождением), или при нестабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.

271. Код изменения Б.П.б.4.г. Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) лекарственного препарата: изменение затрагивает остальные лекарственные формы, производящиеся с помощью комплексных процессов производства.

При изменении размера серии готового препарата допускается использование следующих подходов.

Если изменение показателей качества (например, физических свойств, профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований готового препарата до и после его изменения:

для лекарственных форм, стандартных в отношении показателей стабильности (например, твердых лекарственных форм с немедленным

высвобождением, растворов), при условии стабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований 2 серий, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленных серий;

для лекарственных форм, критических в отношении показателей стабильности (например, лекарственных форм с пролонгированным высвобождением), или при нестабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.

272. Код изменения Б.П.д.1.а.3. Изменение первичной упаковки лекарственного препарата: качественный и количественный составы стерильных лекарственных препаратов и биологических (иммунологических) лекарственных препаратов.

Положения настоящего пункта не распространяются на биологические (иммунологические) фармацевтические субстанции и соответствующие им готовые препараты.

При изменении первичной упаковки лекарственного препарата допускается использование следующих подходов.

Если в результате изменения предполагается использование упаковки, обладающей меньшими защитными свойствами, или при риске взаимодействия (преимущественно в отношении мягких и жидких лекарственных форм) рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий.

2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.

273. Код изменения Б.П.д.1.а.4. Изменение первичной упаковки лекарственного препарата: качественный и количественный составы. Изменение затрагивает упаковку, обладающую меньшими защитными свойствами, при одновременном изменении условий хранения и (или) сокращении срока годности.

При изменении первичной упаковки лекарственного препарата допускается использование следующего подхода.

При использовании упаковок, обладающих меньшими защитными свойствами, или при риске взаимодействия (преимущественно в отношении мягких и жидких лекарственных форм) рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.

274. Код изменения Б.П.д.1.б.2. Изменение первичной упаковки лекарственного препарата: изменение вида контейнера или добавление нового контейнера. Стерильные лекарственные препараты и биологические (иммунологические) лекарственные препараты.

Положения настоящего пункта не распространяются на биологические (иммунологические) фармацевтические субстанции и соответствующие им готовые препараты.

При изменении первичной упаковки лекарственного препарата допускается использование следующего подхода.

При использовании упаковок, обладающих меньшими защитными свойствами, или при риске взаимодействия (преимущественно

для мягких и жидких лекарственных форм) рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.

275. Код изменения Б.П.д.4.б. Изменение формы или вместимости контейнера либо укупорки (первичной упаковки): изменение формы или вместимости затрагивает критичные показатели упаковочного материала, которые могут в значительной степени повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата.

При изменении первичной упаковки готового препарата, которое может оказать значимое влияние на его стабильность, допускается использование следующего подхода.

Если изменение показателей качества (например, профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований готового препарата до и после его изменения:

для лекарственных форм, стандартных в отношении показателей стабильности (например, твердых лекарственных форм с немедленным высвобождением, растворов), при условии стабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований 2 серий, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленных серий;

для лекарственных форм, критических в отношении показателей стабильности (например, лекарственных форм с пролонгированным

высвобождением), или при нестабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.

276. Код изменения Б.П.д.5.в. Изменение вместимости упаковки лекарственного препарата: изменение номинальной массы (номинального объема) стерильных многодозных (однодозных с частичным извлечением) парентеральных лекарственных препаратов и биологических (иммунологических) многодозных парентеральных лекарственных препаратов.

Положения настоящего пункта не распространяются на биологические (иммунологические) фармацевтические субстанции и соответствующие им готовые препараты.

При изменении вместимости упаковки готового препарата допускается использование следующего подхода.

Если изменение показателей качества (например, профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований готового препарата до и после его изменения, а именно: рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.

2. Серии, в отношении которых взяты обязательства

277. В отношении всех изменений IA и IB типов, требующих получения данных о стабильности готового препарата, необходимо провести дальнейшие исследования на сериях, в отношении которых взяты обязательства.

278. В отношении всех изменений II типа, требующих получения данных о стабильности готового препарата, необходимо изучить в соответствии с протоколом исследования стабильности в условиях долгосрочных исследований первую промышленную серию, произведенную в соответствии с одобренным изменением. Протокол исследования стабильности должен соответствовать регистрационному досье лекарственного препарата на момент его подачи, за исключением случая внесения в него изменений в установленном порядке. Продолжительность исследований стабильности должна составлять не менее срока годности лекарственного препарата. Результаты таких исследований необходимо представлять по запросу уполномоченных органов государств-членов. В случае обнаружения проблем, связанных с обеспечением стабильности лекарственного препарата или фармацевтической субстанции, необходимо немедленно оповестить об этом уполномоченные органы государств-членов.

3. Анализ данных

279. Если в соответствии с представленными данными при хранении в долгосрочных (при температуре 25 °C и относительной влажности 60 % или при температуре 30 °C и относительной влажности 65 %) и ускоренных (при температуре 40 °C и относительной влажности 75 %) условиях или при соблюдении условий, описанных в разделах II,

IV, VI и VII настоящих Требований, в отношении препаратов на водной основе в полупроницаемых контейнерах негативные данные в отношении стабильности фармацевтической субстанции или лекарственного препарата не обнаруживаются, то по результатам сравнения с исходными данными допускается сохранить ранее одобренный период до повторных исследований или срок годности. В случае обнаружения негативного влияния на стабильность препарата необходимо установить новый срок годности. Вопрос о возможности экстраполяции данных исследований решается в каждом случае по результатам представленных данных исследований стабильности.

280. В случае если данные, представленные в условиях реального времени, подтверждаются результатами проведенных исследований в ускоренных или промежуточных условиях, допускается увеличить период до повторных исследований или срок годности сверх срока, установленного по результатам проведенных на текущий момент времени исследований. В случае если данные долгосрочных и ускоренных исследований свидетельствуют о незначимом изменении или отсутствии изменения и небольшой вариабельности либо ее отсутствии, то возможна экстраполяция предлагаемого периода до повторных исследований, до 2 раз превышающая срок, охваченный данными долгосрочных исследований, но не более чем на 12 месяцев. Степень, которая определяется в каждом отдельном случае, на которую допускается экстраполяция после изменения фармацевтической субстанции или готового препарата и которая не оказывает негативного влияния на стабильность, будет сильно зависеть от изменения во времени, вариабельности полученных данных, предлагаемых условий хранения и объема проведенного статистического анализа.



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

УСЛОВИЯ
проведения долгосрочных исследований стабильности
в зависимости от климатических зон

Рекомендуемые условия проведения долгосрочных исследований
стабильности в зависимости от климатических зон

Таблица 1

Климатическая зона	Описание	Критерии (средняя годовая температура, измеренная на открытом воздухе, или среднее парциальное давление водяного пара)	Условия проведения долгосрочных исследований (температура и относительная влажность)
I	Умеренный климат	$\leq 15\text{ }^{\circ}\text{C}$ или $\leq 11\text{ гПа}$	$21\text{ }^{\circ}\text{C}$ и 45 %
II	Субтропический или средиземноморский климат	$> 15\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ или $> 11\text{ гПа}$ до 18 гПа	$25\text{ }^{\circ}\text{C}$ и 60 %
III	Жаркий и сухой климат	$> 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ или $\leq 15\text{ Па}$	$30\text{ }^{\circ}\text{C}$ и 35 %
IV A	Жаркий и влажный климат	$> 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ или $> 15\text{ гПа}$ до 27 гПа	$30\text{ }^{\circ}\text{C}$ и 65 %
IV B	Жаркий и очень влажный климат	$> 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ или $> 27\text{ гПа}$	$30\text{ }^{\circ}\text{C}$ и 75 %

Рекомендуемые условия проведения долгосрочных исследований
стабильности для стран ВОЗ

Таблица 2

Название страны	Условия проведения долгосрочных исследований (температура и относительная влажность)
Австралийский Союз	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Австрийская Республика	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Азербайджан	30 °С и 65 %
Албания	25 °С и 60 %
Алжир	25 °С и 60 %
Андорра	25 °С и 60 %
Ангола	30 °С и 65 %
Антигуа и Барбуда	30 °С и 75 %
Аргентина	25 °С и 60 %
Армения	25 °С и 60 %
Афганистан	30 °С и 65 %
Багамские острова	30 °С и 65 %
Бангладеш	30 °С и 65 %
Барбадос	30 °С и 75 %
Бахрейн	30 °С и 65 %
Республика Беларусь	25 °С и 60 %
Белиз	30 °С и 65 %
Бельгия	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Бенин	30 °С и 65 %
Болгария	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Боливарианская Республика Венесуэла	30 °С и 70 % или 30 °С и 75 %
Боливия	30 °С и 70 % или 30 °С и 75 %
Босния и Герцеговина	25 °С и 60 %
Ботсвана	25 °С и 60 %
Бразилия	30 °С и 75 %
Бруней-Даруссалам	30 °С и 75 %
Буркина-Фасо	30 °С и 65 %
Бурунди	30 °С и 65 %
Бутан	30 °С и 65 %
Республика Македония	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Вануату	30 °С и 65 %
Венгрия	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Вьетнам	30 °С и 75 %
Габон	30 °С и 65 %
Гаити	30 °С и 65 %
Гайана	30 °С и 70 % или 30 °С и 75 %
Гамбия	30 °С и 65 %
Гана	30 °С и 75 %
Гватемала	30 °С и 65 %
Гвинея	30 °С и 65 %
Гвинея-Бисау	30 °С и 65 %
Федеративная Республика Германия	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Гондурас	30 °С и 65 %

Название страны	Условия проведения долгосрочных исследований (температура и относительная влажность)
Гренада	30 °С и 65 %
Греция	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Грузия	25 °С и 60 %
Дания	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Демократическая Республика Конго	30 °С и 65 %
Джибути	30 °С и 65 %
Доминиканская Республика	30 °С и 65 %
Египет	30 °С и 65 %
Замбия	30 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Зимбабве	30 °С и 75 %
Израиль	30 °С и 70 % или 30 °С и 75 %
Иордания	30 °С и 65 %
Йемен	30 °С и 65 %
Индия	30 °С и 70 %
Индонезия	30 °С и 75 %
Ирак	30 °С и 65 %
Иран (Исламская Республика)	30 °С и 65 %
Ирландия	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Исландия	25 °С и 60 %
Испания	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Италия	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Кабо-Верде	30 °С и 65 %
Казахстан	25 °С и 60 %
Камбоджа	30 °С и 75 %
Камерун	30 °С и 75 %
Канада	30 °С и 65 %
Катар	30 °С и 65 %
Кения	30 °С и 65 %
Кипр	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Кирибати	30 °С и 65 %
Китай	30 °С и 65 %
Колумбия	30 °С и 75 %
Коморские острова	30 °С и 65 %
Конго	30 °С и 65 %
Корейская Народно-Демократическая Республика	25 °С и 60 %
Коста-Рика	30 °С и 65 %
Республика Кот-д'Ивуар	30 °С и 65 %
Куба	30 °С и 75 %
Кувейт	30 °С и 65 %
Кыргызстан	25 °С и 60 %
Латвия	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Лаосская Народно-Демократическая Республика	30 °С и 75 %
Лесото	30 °С и 75 %
Либерия	30 °С и 65 %
Ливан	25 °С и 60 %

Название страны	Условия проведения долгосрочных исследований (температура и относительная влажность)
Государство Ливия	25 °C и 60 %
Литва	25 °C и 60 % или 30 °C и 65 %
Люксембург	25 °C и 60 % или 30 °C и 65 %
Мадагаскар	30 °C и 65 %
Маврикий	30 °C и 65 %
Мавритания	30 °C и 65 %
Малави	30 °C и 60 %
Малайзия	30 °C и 75 %
Мали	30 °C и 65 %
Мальдивские острова	30 °C и 65 %
Мальта	25 °C и 60 % или 30 °C и 65 %
Марокко	25 °C и 60 %
Республика Маршалловы Острова	30 °C и 65 %
Мексика	25 °C и 60 %
Микронезия	30 °C и 65 %
Мозамбик	30 °C и 75 %
Монако	25 °C и 60 % или 30 °C и 65 %
Монголия	25 °C и 60 %
Мьянма	30 °C и 75 %
Намибия	30 °C и 65 %
Науру	30 °C и 65 %
Непал	30 °C и 75 %
Нигер	30 °C и 65 %
Нигерия	30 °C и 75 %
Нидерланды	25 °C и 60 % или 30 °C и 65 %
Никарагуа	30 °C и 65 %
Государственное образование Ниуэ	25 °C и 65 %
Новая Зеландия	25 °C и 60 % или 30 °C и 65 %
Норвегия	25 °C и 60 %
Объединенные Арабские Эмираты	30 °C и 65 %
Оман	30 °C и 65 %
Острова Кука	30 °C и 65 %
Пакистан	30 °C и 65 %
Палау	30 °C и 65 %
Панама	30 °C и 75 %
Папуа-Новая Гвинея	30 °C и 65 %
Парагвай	30 °C и 65 %
Перу	30 °C и 75 %
Польша	25 °C и 60 % или 30 °C и 65 %
Португалия	25 °C и 60 % или 30 °C и 65 %
Республика Корея	25 °C и 60 % или 30 °C и 65 %
Республика Молдова	25 °C и 60 %
Российская Федерация	25 °C и 60 %
Руанда	30 °C и 65 %
Румыния	25 °C и 60 % или 30 °C и 65 %
Независимое Государство Самоа	30 °C и 65 %
Сан-Марино	25 °C и 60 %

Название страны	Условия проведения долгосрочных исследований (температура и относительная влажность)
Сан-Томе и Принсипи	30 °С и 75 %
Саудовская Аравия	30 °С и 65 %
Свазиленд	30 °С и 60 %
Сейшельские Острова	30 °С и 65 %
Сенегал	30 °С и 65 %
Сент-Винсент и Гренадины	30 °С и 75 %
Сент-Люсия	30 °С и 75 %
Сент-Китс и Невис	30 °С и 65 %
Сербия	25 °С и 60 %
Сингапур	30 °С и 75 %
Сирийская Арабская Республика	25 °С и 60 %
Словакия	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Словения	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Соединенные Штаты Америки	30 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Содружество Доминики	30 °С и 65 %
Соломоновы Острова	30 °С и 65 %
Сомали	30 °С и 65 %
Судан	30 °С и 65 %
Суринам	30 °С и 70 % или 30 °С и 75 %
Сьерра-Леоне	30 °С и 75 %
Таджикистан	25 °С и 60 %
Таиланд	30 °С и 75 %
Танзания	30 °С и 75 %
Тимор-Лешти	30 °С и 65 %
Того	30 °С и 75 %
Тонга	30 °С и 65 %
Тринидат и Тобаго	30 °С и 65 %
Тувалу	30 °С и 65 %
Тунис	25 °С и 60 %
Туркменистан	25 °С и 60 %
Турция	25 °С и 60 %
Уганда	30 °С и 65 %
Узбекистан	25 °С и 60 %
Украина	25 °С и 60 %
Уругвай	30 °С и 60 %
Фиджи	30 °С и 65 %
Филиппины	30 °С и 75 %
Финляндия	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Хорватия	25 °С и 60 %
Франция	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Центральноафриканская Республика	30 °С и 75 %
Чад	30 °С и 65 %
Черногория	25 °С и 60 %
Чешская Республика	25 °С и 60 % или 30 °С и 65 %
Чили	30 °С и 65 %

Название страны	Условия проведения долгосрочных исследований (температура и относительная влажность)
Швейцарская Конфедерация	25 °C и 60 % или 30 °C и 65 %
Королевство Швеция	25 °C и 60 % или 30 °C и 65 %
Шри-Ланка	30 °C и 65 %
Эквадор	30 °C и 65 %
Эль-Сальвадор	30 °C и 65 %
Экваториальная Гвинея	30 °C и 65 %
Эритрея	30 °C и 65 %
Эстония	25 °C и 60 % или 30 °C и 65 %
Эфиопия	30 °C и 65 %
Южно-Африканская Республика	30 °C и 65 %
Ямайка	30 °C и 65 %

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

ТРЕБОВАНИЯ
к указаниям относительно условий хранения лекарственных
препаратов и фармацевтических субстанций

I. Условия хранения лекарственных препаратов

1. Соответствующие условия хранения лекарственных препаратов, согласующиеся с приведенными в общей характеристике лекарственного препарата, следует включать в инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш) и указывать в маркировке лекарственного препарата в соответствии с требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88, и Требованиями к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 76.

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

3. Данные, подтвержденные результатами долгосрочных исследований стабильности (при температуре 25 °С и относительной влажности 60 %) и предусмотренные пунктами 66 – 84 Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и

фармацевтических субстанций, утвержденных Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 (далее – Требования к исследованию стабильности), должны быть подтверждены результатами ускоренных исследований или результатами промежуточных исследований (если применимо).

4. Условия хранения лекарственных препаратов должны быть такими, чтобы пользователь мог их соблюдать. Должна существовать прямая связь между условиями хранения лекарственного препарата, подлежащими указанию в маркировке, и представленными результатами исследований стабильности лекарственного препарата. Неприемлемо использование таких терминов, как «комнатная температура» и «условия окружающей среды».

5. Информация о лекарственном препарате, подлежащая указанию в маркировке, в зависимости от условий проведения исследований стабильности лекарственного препарата приведена в таблице 1. Другие указания в маркировке допускаются только в тех случаях, если этого нельзя избежать и документально подтверждено, что приведенные в таблице 1 условия хранения являются неподходящими. Предложенные условия хранения должны быть достижимы на практике в естественных условиях и подтверждены соответствующими данными.

Информация о лекарственном препарате, подлежащая указанию в маркировке, в зависимости от условий проведения исследований стабильности лекарственного препарата

Таблица 1

Условия проведения исследований, при которых подтверждена стабильность (температура и относительная влажность)	Указание в информации о лекарственном препарате	Дополнительное указание в информации о лекарственном препарате ¹ (при необходимости)
Долгосрочные исследования при $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(60 \pm 5) \%$ и	отсутствует ²	«Не хранить в холодильнике» или

Условия проведения исследований, при которых подтверждена стабильность (температура и относительная влажность)	Указание в информации о лекарственном препарате	Дополнительное указание в информации о лекарственном препарате ¹ (при необходимости)
ускоренные при $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(75 \pm 5)\%$		«Не замораживать»
Долгосрочные исследования при $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(65 \pm 5)\%$ и ускоренные при $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(75 \pm 5)\%$	нет ²	«Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать»
Долгосрочные исследования при $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(60 \pm 5)\%$ и промежуточные при $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ $(60 \pm 5)\%$ или $(65 \pm 5)\%$	«Хранить при температуре не выше 30°C »	«Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать»
Долгосрочные исследования при $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(65 \pm 5)\%$	«Хранить при температуре не выше 30°C »	«Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать»
Долгосрочные исследования при $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(60 \pm 5)\%$	«Хранить при температуре не выше 25°C »	«Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать»
Долгосрочные исследования при $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$	«Хранить в холодильнике» или «Хранить и транспортировать в холодильнике» ^{3, 4}	«Не замораживать»
Ниже 0°C	«Хранить в морозильной камере» или «Хранить и транспортировать в морозильной камере» ^{3, 5}	

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. В этом случае может потребоваться дополнительная информация о лекарственном препарате, подлежащая указанию в маркировке.

² В общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (в листке-вкладыше) должно быть следующее указание: «Для данного лекарственного препарата не требуются специальные условия хранения».

³ В общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (в листке-вкладыше) должен быть указан температурный диапазон (например, от 2°C до 8°C).

⁴ При принятии решения о необходимости транспортировки лекарственного препарата в холодильнике следует учитывать данные о стабильности, полученные при долгосрочных исследованиях при температуре 25 °С и относительной влажности 60 %. Такое указание следует использовать исключительно при наличии данных, подтверждающих его обоснованность.

⁵ Такое указание следует использовать только в случае, если данный фактор является критическим в отношении сохранения стабильности.

II. Другие специальные указания по хранению лекарственного препарата

6. Лекарственные препараты следует помещать в упаковку, обеспечивающую их стабильность и предотвращающую снижение качества. Специальные условия хранения, подлежащие указанию в маркировке, не следует использовать с целью компенсации негативного влияния на стабильность лекарственного препарата неправильно подобранной упаковки или упаковки низкого качества. При необходимости принятия специальных мер предосторожности для пациента в маркировке лекарственного препарата может быть приведена дополнительная информация, представленная в таблице 2.

Дополнительная информация, указываемая в маркировке лекарственных препаратов, при необходимости принятия специальных мер предосторожности

Таблица 2

Проблема при хранении	Дополнительная информация о лекарственном препарате ¹ в зависимости от упаковки
Чувствительность к влаге	хранить в плотно закупоренном контейнере ²
Чувствительность к влаге	хранить в оригинальной упаковке ²
Чувствительность к свету ³	хранить в оригинальном контейнере ¹
Чувствительность к свету ³	держат контейнер ² в наружной пачке (или во вторичной (потребительской) упаковке)

¹ Необходимо добавить объяснение, содержащее сведения о чувствительности (об отсутствии чувствительности) препарата к свету и (или) влажности.

² Следует указывать наименование вида контейнера (например, флакон, блистер и т. д.).

³ Сведения об исследованиях на фотостабильность приведены в разделе IV Требований к исследованию стабильности.

Если дополнительная информация содержит формулировку «Хранить в оригинальной упаковке», то взамен формулировки «Для лекарственного препарата не требуются специальные условия хранения» используется формулировка «Данный лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения», если это необходимо.

III. Декларирование условий хранения фармацевтической субстанции

7. Условия хранения фармацевтической субстанции основываются на результатах исследований стабильности фармацевтической субстанции. Условия хранения фармацевтической субстанции должны учитывать положения требований, установленных для условий хранения лекарственных препаратов.

8. Для фармацевтических субстанций, подлежащих хранению в холодильнике или морозильной камере либо подлежащих транспортировке в холодильнике или морозильной камере, в маркировке необходимо указывать диапазон температур.

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

ПРИМЕРЫ
параметров для исследования стабильности лекарственных
препаратов и фармацевтических субстанций

1. Для всех фармацевтических субстанций должны оцениваться показатели внешнего вида, количественного содержания и содержания продуктов деградации. Другие показатели, которые подвержены изменениям, тоже должны быть изучены, если это применимо.

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

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

Контроль микробиологической чистоты в дальнейших исследованиях стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций не проводится, если только не были

сделаны изменения, которые могут повлиять на уровень микробиологических показателей качества.

4. Не все параметры, указанные в пунктах 6 – 16 настоящего документа, должны быть проверены в каждой точке контроля. Это в первую очередь относится к исследованию на стерильность, которое можно проводить для большинства стерильных лекарственных препаратов в начале и конце периода исследований стабильности. При проведении исследований на пирогенность и бактериальные эндотоксины допускается ограничиться исследованием на момент выпуска. Для стерильных лекарственных форм, содержащих сухие материалы (порошки или лиофилизаты) и растворы, упакованные в запаянные стеклянные ампулы, микробиологические исследования допускается проводить только в исходной точке контроля. Микробиологическая чистота жидкостей, упакованных в стеклянные контейнеры с эластичными элементами укупорки или контейнеры из полимерных материалов, должна анализироваться как минимум в начале и конце исследования стабильности. Если данные долгосрочных исследований, представленные в уполномоченный орган государства – члена Евразийского экономического союза, на момент регистрации лекарственного препарата не охватывают весь срок годности, необходимо также представить данные об уровне микробиологической чистоты в последней точке контроля.

5. Перечень исследований, представленный в Требованиях к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, утвержденных Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 (далее – Требования), для каждой лекарственной формы, не

является исчерпывающим. В то же время не все приведенные в Требованиях виды исследований должны включаться в протокол исследования стабильности конкретного лекарственного препарата (например, исследование на запах должно проводиться только в случае необходимости и с соблюдением требований безопасности при проведении данного исследования).

Если существует вероятность того, что контакт укупорки с лекарственным препаратом повлияет на его стабильность или произойдут изменения в системе «контейнер – укупорка», то в протокол исследования стабильности лекарственного препарата дополнительно вводится показатель «положение» (обычное и перевернутое).

6. Таблетки. Необходимо провести исследование на растворение или распадаемость (при необходимости), содержание воды и прочность на истирание (для таблеток без оболочки).

7. Капсулы. Для твердых желатиновых капсул необходимо провести исследование на хрупкость, растворение или распадаемость (при необходимости), содержание воды и микробиологическую чистоту.

Для мягких желатиновых капсул необходимо провести исследование на растворение или распадаемость (при необходимости), микробиологическую чистоту, pH, герметичность и склеивание.

8. Эмульсии, суспензии и растворы для приема внутрь. Необходимо провести исследование на образование осадка, прозрачность (для растворов), pH, вязкость, экстрагируемые вещества и микробиологическую чистоту.

Для суспензий дополнительно необходимо провести исследование на дисперсность, реологические свойства, средний размер частиц и их распределение. Также оцениваются полиморфные превращения (если

применимо), возможно также проведение исследования преобразования полиморфов друг в друга (если применимо).

Для эмульсий дополнительно необходимо провести исследование на разделение фаз, средний размер и распределение диспергированных глобул.

9. Порошки и гранулы для приготовления раствора (суспензии) для приема внутрь. Следует определить содержание воды и время восстановления.

Восстановленные препараты, представляющие собой растворы или суспензии, после их приготовления в соответствии с указаниями, содержащимися в информации о лекарственном препарате, необходимо оценивать в соответствии с разделом VIII Требований на протяжении максимально рекомендованного периода применения такого восстановленного препарата.

10. Дозированные ингаляторы и назальные аэрозоли. Следует провести исследование показателей:

- однородности содержания дозы;

- заявленного в информации о лекарственном препарате числа приведений в действие клапана контейнера, при котором обеспечивается однородность содержания выбрасываемой из контейнера дозы;

- аэродинамического распределения по размеру частиц;

- микроскопической оценки;

- содержания воды;

- коэффициента утечки (герметичности);

- степени микробной контаминации;

- клапанной доставки (массы впрыска);

потери в массе;
насосной доставки;
чужеродных механических включений;
экстрагируемых и выделяемых веществ из пластических и эластомерных компонентов контейнера, укупорки и насоса.

Пробы необходимо хранить в вертикальном, перевернутом или боковом положении.

Для суспензионных аэрозолей необходимо провести микроскопический анализ внешнего вида компонентов клапана и содержимого контейнера на предмет наличия в них:

крупных включений;
изменения морфологии частиц фармацевтической субстанции;
содержания агломератов;
роста кристаллов;
чужеродных механических включений.

Также в рамках микроскопического анализа внешнего вида необходимо установить коррозию внутренней поверхности контейнера и износ прокладок.

11. Спреи назальные. Необходимо провести исследование показателей:

прозрачности (для растворов);
микробиологической чистоты;
значения pH;
механических включений;
однородности содержания действующего вещества в одном впрыске;

числа приведений в действие, удовлетворяющих требованию по однородности содержания в одном впрыске;

распределения по размеру капель или частиц;

потери в массе;

насосной доставки;

микроскопической оценки (суспензий);

инородных механических включений;

экстрагируемых и выделяемых веществ из пластических и эластомерных компонентов контейнера, укупорки и насоса.

12. Лекарственные формы для местного (наружного), глазного и ушного применения. В эту категорию включаются мази, кремы, пасты, гели, растворы, глазные капли и спреи для наружного применения.

В лекарственных препаратах для местного применения (включая глазные и ушные лекарственные препараты) необходимо провести исследование показателей:

прозрачности;

гомогенности,

значения pH;

способности к ресуспендированию (для лосьонов);

консистенции;

вязкости;

распределения частиц по размеру (для суспензий – если выполнимо);

микробиологической чистоты и потери в массе (при необходимости).

Оценка глазных и ушных лекарственных препаратов (например, кремов, мазей, растворов и суспензий) должна включать в себя

следующие дополнительные параметры: стерильность, механические включения и извлекаемый объем.

Оценка спреев для наружного применения должна предусматривать анализ следующих дополнительных параметров:

- давление;
- потеря в массе;
- общая извлекаемая масса;
- скорость доставки;
- микробиологическая чистота;
- характер распыления;
- содержание воды и распределение частиц по размеру (для суспензий).

13. Суппозитории. Необходимо провести исследование степени размягчения, распадаемости и растворения (при температуре 37 °C).

14. Парентеральные лекарственные препараты малого объема (1 мл или менее 1 мл). Необходимо провести исследование по следующим показателям:

- цвет;
- прозрачность (для растворов);
- механические включения;
- значение pH;
- стерильность;
- содержание эндотоксинов.

Исследования стабильности порошков для инъекционных растворов должны предусматривать оценку цвета, времени восстановления и содержания воды. Специальные параметры,

подлежащие анализу через соответствующие интервалы на протяжении всего максимального срока применения восстановленного лекарственного препарата, при условии, что он хранится в условиях, указанных в информации о нем, включают в себя: прозрачность, цвет, рН, стерильность, пирогенность (содержание эндотоксинов) и механические включения. Может потребоваться мониторинг стерильности после восстановления препарата, например, в двухкамерных шприцах, если заявлено, что восстановление не приводит к потере стерильности.

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

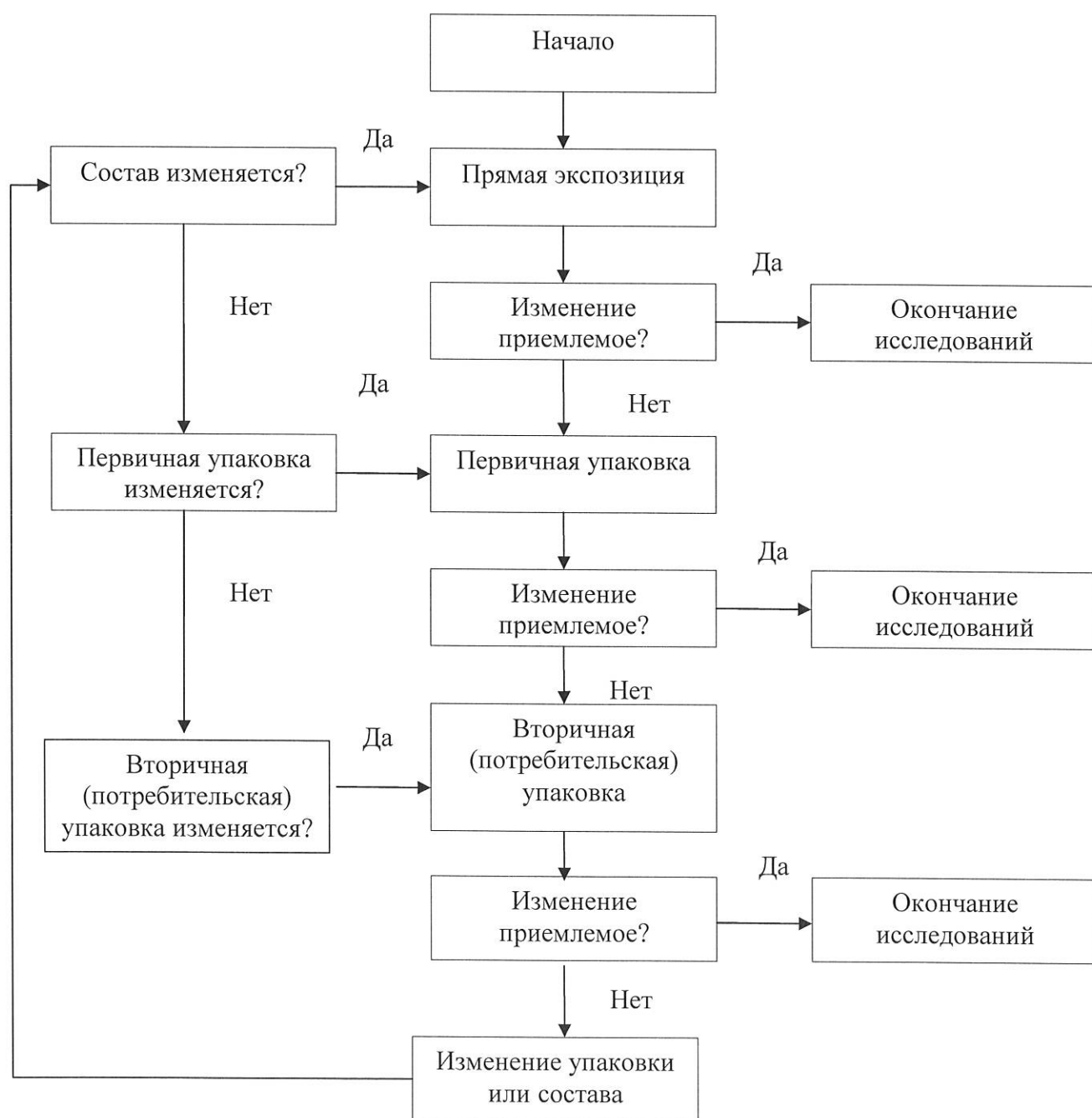
Исследования стабильности эмульсий для инъекций должны дополнительно включать в себя разделение фаз, вязкость, средний размер и распределение частиц по размеру.

15. Парентеральные лекарственные препараты большого объема. Необходимо провести исследование по следующим показателям: цвет, механические включения, рН, стерильность, пирогенность (содержание эндотоксинов) и объем.

16. Трансдермальные пластыри. Необходимо провести исследование по следующим показателям: скорость высвобождения *in vitro*, герметичность, микробиологическая чистота (стерильность), прочность на отклеивание и адгезия при сдвиге.

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

БЛОК-СХЕМА
принятия решений при исследовании лекарственных препаратов
на фотостабильность



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

МЕТОДИКА
хининовой химической актинометрии

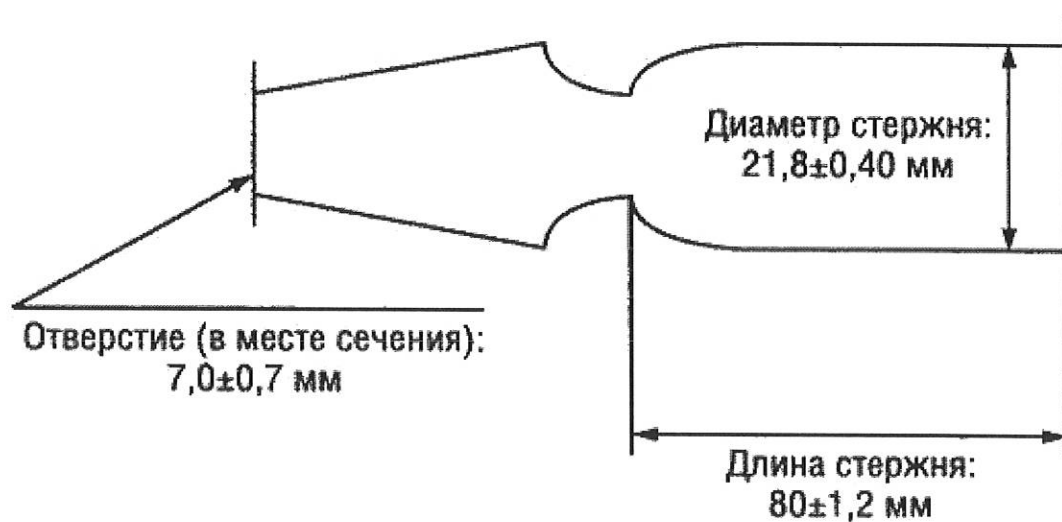
1. Настоящая Методика предназначена для подробного описания актинометрической системы контроля световой экспозиции от флуоресцентной лампы, генерирующей излучение в ближней ультрафиолетовой области, для применения при проведении исследований стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций. Для других источников света (актинометрических систем) может быть использован аналогичный подход, но каждая актинометрическая система должна быть откалибрована для используемого источника света.

2. Для исследования готовится достаточное количество водного раствора хинина моногидрохлорида дигидрата 2 % (масса/объем) (при необходимости растворяется при нагревании).

3. Возможны 2 варианта:

вариант 1. 10 мл раствора помещается в упаковку (бесцветную ампулу) вместимостью 20 мл, герметически укупоривается и используется в качестве пробы. В другую бесцветную ампулу вместимостью 20 мл помещается 10 мл раствора, герметически укупоривается, заворачивается в алюминиевую фольгу для полной

защиты от света и используется в качестве контрольной пробы. Форма и размер ампулы представлены на рисунке.



Проба и контрольная проба подвергаются воздействию источника света в течение заданного времени (часов). По завершении экспозиции необходимо определить коэффициенты поглощения пробы (A_T) и контроля (A_0) при 400 нм с использованием 1 см поглощающего слоя. Рассчитывается разность показателей оптической плотности проб ($A = A_T - A_0$). Продолжительность воздействия света должна быть достаточной для обеспечения изменения оптической плотности не менее чем на 0,9;

вариант 2. 2 кварцевые ячейки (толщиной слоя 1 см) заполняются раствором. Одна ячейка используется в качестве пробы, другая ячейка заворачивается в алюминиевую фольгу для полной защиты от света и используется в качестве контрольной пробы. Проба и контрольная проба подвергаются воздействию источника света в течение заданного времени (часов). После прекращения воздействия источника света определяется оптическая плотность пробы (A_T) и контрольной пробы (A_0) при 400 нм с использованием 1 см поглощающего слоя. Рассчитывается разность показателей оптической плотности проб

($A = A_t - A_o$). Продолжительность воздействия света должна быть достаточной для обеспечения изменения оптической плотности не менее чем на 0,5.

4. Допускается использование иных конфигураций упаковки (ампул, ячеек, кювет) при условии их соответствующей валидации. Допускается использование альтернативных валидированных химических актинометров.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 6
к Требованиям к исследованию
стабильности лекарственных препаратов
и фармацевтических субстанций

БЛОК-СХЕМА
принятия решений при оценке данных повторного исследования
стабильности и установления срока годности лекарственных
препаратов и фармацевтических субстанций (за исключением
лекарственных препаратов, подлежащих замораживанию)

