РУКОВОДСТВО

Руководства по качеству
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
Испытания стабильности

Руководство 42-3.3:2004

Издание официальное

Киев
Министерство здравоохранения Украины
2004

11.120

Ключевые слова: действующее вещество, испытание, лекарственное средство, период до проведения повторных испытаний, регистрация, спецификация, срок хранения, стабильность, условия хранения.

ПРЕДИСЛОВИЕ

1 РАЗРАБОТАНО: ГП «Государственный научный центр лекарственных средств» (ГП «ГНЦЛС»)

РАЗРАБОТЧИКИ: **В. Георгиевский,** доктор фарм. наук (руководитель разработки); **Н. Ляпунов,** доктор фарм. наук (руководитель разработки); **Е. Безуглая**, канд. фарм. наук; **А. Пиотровская**; **А. Гризодуб,** доктор хим. наук; **Е. Кричевская**; **Ю. Подпружников**, доктор фарм. наук; **О. Антипова**, канд. фарм. наук; **Н. Крупа**; **Т. Матвиенко**; **И. Юдина**; **Е. Жемерова**

ВНЕСЕНО: Государственной службой лекарственных средств и изделий медицинского назначения Министерства здравоохранения Украины

2 ПРИНЯТО И ВВЕДЕНО В ДЕЙСТВИЕ: приказ Министерства здравоохранения Украины от 31 декабря 2003 г. № 637

3 Это руководство соответствует:

CPMP/ICH/2736/99 corr (Q1A R) Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products (revision), 2000 (CPMP/ICH/2736/99 corr (Q1A R) Руководящие указания по испытаниям стабильности: испытания стабильности новых лекарственных веществ и препаратов (пересмотрено), 2000) в части подраздела 5.1

CPMP/ICH/279/95 (Q1B) Note for guidance on the photostability testing of new active substances and medicinal products, 1996 (CPMP/ICH/279/95 (Q1B) Руководящие указания по испытанию светостабильности новых действующих веществ и лекарственных средств, 1996) в части подраздела 5.2

CPMP/ICH/280/95 (Q1C) Note for guidance on stability testing: requirements for new dosage form, 1996 (CPMP/ICH/280/95 (Q1C) Руководящие указания по испытаниям стабильности: требования относительно новых лекарственных форм, 1996) в части подраздела 5.3

CPMP/QWP/122/02 Rev 1 Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products, 2003 (CPMP/QWP/122/02 Rev 1 Руководство по испытаниям стабильности: испытания стабильности существующих действующих веществ и соответствующих готовых лекарственных средств, 2003) в части подраздела 5.4

CPMP/ICH/4104/00 (Q1D) Note for guidance on bracketing and matrixing for stability testing of drug substances and drug products, 2002 (CPMP/ICH/4104/00 (Q1D) Руководящие указания относительно брэкетинга и составления матриц для испытаний стабильности лекарственных веществ и лекарственных средств, 2002) в части подраздела 5.5

CPMP/ICH/420/02 (Q1E) Note for guidance on evaluation of stability data, 2003 (CPMP/ICH/420/02 (Q1E) Руководящие указания относительно оценки данных по стабильности, 2003) в части подраздела 5.6

CPMP/QWP/2934/99 Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products, 2001 (CPMP/QWP/2934/99 Руководящие указания по испытаниям стабильности лекарственных средств для человека во время применения, 2001) в части подраздела 5.7

CPMP/QWP/159/96 corr Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution, 1998 (CPMP/QWP/159/96 corr Руководящие указания относительно максимального срока хранения стерильных препаратов для человека после первого вскрытия или после подготовки к применению, 1998) в части подраздела 5.8

CPMP/QWP/576/96 Note for guidance on stability testing for a type II variation to a marketing authorization, 1998 (CPMP/QWP/576/96 Руководящие указания по испытаниям стабильности при изменении типа II в торговой лицензии, 1998) в части подраздела 5.9

CPMP/ICH/421/02 (Q1F) Note for guidance on stability data package for registration applications in climatic zones III and IV, 2003 (CPMP/ICH/421/02 (Q1F) Руководящие указания относительно данных по стабильности для заявок на регистрацию в климатических зонах III и IV, 2003) в части подраздела 5.10

CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances. Annex to Note for guidance on stability testing of new drug substances and products. Annex to Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products, 2003 (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Руководство по декларированию условий хранения: А: в информационных материалах для лекарственных средств; В: для действующих веществ. Приложение к руководящим указаниям по испытаниям стабильности новых лекарственных веществ и препаратов. Приложение к руководству по испытаниям стабильности существующих действующих веществ и соответствующих готовых лекарственных средств, 2003) в части приложения А

Степень соответствия — модифицированный (MOD)

Перевод с английского языка (en)

4 ВВЕДЕНО ВПЕРВЫЕ

© Государственная служба лекарственных средств и изделий медицинского назначения, 2004

© Коллектив разработчиков, 2004

© МОРИОН, 2004

Содержание

с.

Предисловие к документу CPMP/ICH/2736/99 corr (Q1A R) «Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products. Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products (revision)» IV

Предисловие к документу CPMP/ICH/279/95 (Q1B) «Photostability testing of new active substances and medicinal products. Note for guidance on the photostability testing of new active substances and medicinal produts» IV

Предисловие к документу CPMP/ICH/280/95 (Q1C) «Stability testing: requirements for new dosage form. Note for guidance on stability testing: requirements for new dosage form» IV

Предисловие к документу CPMP/QWP/122/02 Rev 1 «Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products» IV

Национальное введение VI

1 Область применения 1

2 Нормативные ссылки 1

3 Термины и определения понятий 2

4 Обозначения и сокращения 6

5 Рекомендации по испытаниям стабильности 6

5.1 Испытания стабильности новых действующих веществ и лекарственных средств 6

5.2 Испытания светостабильности новых действующих веществ и лекарственных средств 16

5.3 Испытания стабильности новых лекарственных форм 20

5.4 Испытания стабильности существующих действующих веществ и соответствующих лекарственных средств 21

5.5 Планы испытаний стабильности действующих веществ и лекарственных средств: брэкетинг и построение матриц 32

5.6 Оценка данных по стабильности 38

5.7 Испытания стабильности лекарственных средств во время их применения 50

5.8 Максимальный срок хранения стерильных лекарственных средств после первого вскрытия упаковки или после подготовки к применению 51

5.9 Испытания стабильности при изменении типа II 52

5.10 Данные по стабильности для заявок на регистрацию в государствах, расположенных в климатических зонах III и IV 54

Приложение А Декларирование условий хранения лекарственных средств 56

Приложение Б Классификация климатических зон 58

Приложение В Библиография 59

ПРЕДИСЛОВИЕ К ДОКУМЕНТУ CPMP/ICH/2736/99 corr (Q1A R)

«Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products. Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products (revision)»

Это руководство является пересмотренной версией руководства ICH Q1A, в нем определен набор данных по стабильности для нового действующего вещества или лекарственного препарата, который достаточен для заявки на регистрацию в пределах трех регионов: ЕС, Японии и США. Оно не преследует цель обязательно охватить все испытания, необходимые для регистрации в других регионах мира или экспорта в эти регионы.

В руководстве в качестве примера приведен набор основных данных по стабильности, необходимых для новых действующих веществ и лекарственных препаратов; однако допускается достаточная гибкость относительно различных ситуаций, возникающих на практике, в том числе обусловленных особыми научными представлениями и характеристиками веществ, подвергаемых оценке. Могут быть использованы альтернативные подходы, если имеются соответствующие научно обоснованные причины.

ПРЕДИСЛОВИЕ К ДОКУМЕНТУ CPMP/ICH/279/95 (Q1B)

«Photostability testing of new active substances and medicinal products. Note for guidance on the photostability testing of new active substances and medicinal products»

В руководящих указаниях «Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products. Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products (revision)», первоначально опубликованных как гармонизированное трехстороннее руководство ICH (далее в данном документе на него ссылаются как на «основное руководство»), констатировано, что испытания светостабильности должны быть неотъемлемой частью стрессовых испытаний. Этот документ является дополнением к основному руководству и дает рекомендации в отношении испытаний светостабильности.

ПРЕДИСЛОВИЕ К ДОКУМЕНТУ CPMP/ICH/280/95 (Q1C)

«Stability testing: requirements for new dosage form. Note for guidance on stability testing: requirements for new dosage form»

Этот документ является дополнением к руководящим указаниям «Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products. Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products (revision)»; он содержит рекомендации относительно данных о стабильности новых лекарственных форм, которые должны быть представлены заявителем после подачи первоначальной заявки для лицензирования нового действующего вещества и лекарственного препарата.

ПРЕДИСЛОВИЕ К ДОКУМЕНТУ CPMP/QWP/122/02 Rev 1

«Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products»

Пересмотр в декабре 2003 года

Руководство CPMP/QWP/122/02 corr было пересмотрено на соответствие требованиям документов «Note for Guidance on Evaluation of Stability Data (CPMP/ICH/420/02)» и «Note for Guidance on Stability testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99 corr)».

Были внесены следующие изменения:

1. В приложении II со ссылкой на соответствующие руководящие указания описано, как с помощью экстраполяции можно увеличить период до повторных испытаний или срок хранения свыше периода, для которого имеются полученные в реальном времени данные.

2. В п. 2.2.7.3 «Лекарственные средства, упакованные в полупроницаемые контейнеры» в качестве приемлемой альтернативы для условий хранения – температура (25±2) °С и относительная влажность (40±5) % – были дополнительно включены условия: температура (30±2) °С и относительная влажность (35±5) %.

3. В предисловие, касающееся пересмотра в декабре 2002 года, было внесено уточнение о введении в действие изменения относительно промежуточных условий хранения.

Внесение поправок в январе 2003 года:

В п. 2.1.7 документа CPMP/QWP/122/02 были внесены правки, чтобы предоставить руководящие указания относительно продолжительности долгосрочных испытаний стабильности.

Пересмотр в декабре 2002 года:

Руководству CPMP/QWP/556/96 был присвоен новый номер CPMP/QWP/122/02; документ был пересмотрен на соответствие требованиям документов «Note for Guidance on Stability Data Package for Registration in Climatic Zone III and IV (CPMP/ICH/421/02)», «Note for Guidance on Stability testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99 corr)», а также положениям Общего технического документа (Common Technical Document) (CPMP/ICH/2287/99).

Вследствие этого промежуточные условия испытаний (температура (30±2) °С и относительная влажность 60 %) будут изменены на следующие условия: температура (30±2) °С и относительная влажность 65 %. Дата введения в действие этого изменения будет зависеть от даты введения в действие руководства «Note for Guidance on Stability testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99 corr)».

В ЕС результаты исследований в новых условиях будут приниматься незамедлительно. Более того, результаты испытаний стабильности, при которых относительная влажность была изменена (с 60 % на 65 %) в ходе исследования соответственно новым требованиям, также будут приниматься, если в материалах заявки будут четко указаны соответствующие условия хранения и дата их изменения.

Рекомендуется, чтобы к февралю 2006 г. по возможности во всех заявках на получение торговых лицензий были предоставлены результаты завершенных испытаний при промежуточных условиях хранения (температура (30±2) °С и относительная влажность 65 %).

НАЦИОНАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ

В фармацевтическом секторе Украины происходит гармонизация законодательной и нормативной базы с соответствующими нормами Европейского Союза (ЕС). В настоящее время в Украине уже введены в действие такие гармонизированные документы:

- Государственная Фармакопея Украины (ГФУ), гармонизированная с Европейской Фармакопеей;
- Руководство 42-01-2001 «Лекарственные средства. Надлежащая производственная практика», гармонизированное с руководством по GMP ЕС;
- Руководство 42-02-2002 «Лекарственные средства. Надлежащая производственная практика активных фармацевтических ингредиентов», гармонизированное с приложением 18 к руководству по GMP ЕС;
- Руководство 42-01-2002 «Лекарственные средства. Надлежащая практика дистрибуции», гармонизированное с руководством по GDP ЕС, и др.

Правила GMP активных фармацевтических ингредиентов предполагают контроль их стабильности (5.11.5) и установление даты истечения срока годности или повторных испытаний (5.11.6), которая должна основываться на результатах оценки данных, полученных при изучении стабильности. Правила GMP требуют осуществления мероприятий, гарантирующих, что качество лекарственных средств поддерживается в течение всего срока годности при их хранении, распространении и последующем обращении (5.1.2), а также испытаний продукции в процессе хранения (5.1.4). В соответствии с правилами GMP в спецификациях на исходное сырье должен быть установлен максимальный период хранения до повторного контроля, а в спецификациях на готовую продукцию – срок годности (5.4.11, 5.4.13). В обязанности производителя входит исследование стабильности продукции (5.6.2), результаты которого определяют срок и условия ее хранения (5.6.14).

Общие статьи и монографии фармакопеи, а также спецификации производителей предполагают определенные условия хранения действующих и вспомогательных веществ, которые в соответствии с правилами GDP должны соблюдаться при их хранении и дистрибуции. По правилам GDP лекарственные средства с истекшим сроком годности не подлежат продаже и поставке. Срок годности и условия хранения действующих веществ и лекарственных средств можно установить только на основании результатов исследования их стабильности.

Исследование стабильности необходимо осуществлять уже на этапе разработки действующих веществ и лекарственных средств. При государственной регистрации (перерегистрации) лекарственных средств требуется предоставить данные по стабильности в составе регистрационного досье. Однако ни в ГФУ, ни в руководствах по GMP не приведена достаточно полная методология организации этих исследований.

Общий технический документ (Common Technical Document – CTD), принятый в ЕС, США и Японии, устанавливает конкретные требования в отношении предоставления данных о стабильности действующих веществ и лекарственных средств в составе регистрационного досье и дает ссылки на специальные руководства по качеству и биотехнологии, в соответствии с которыми следует проводить эти исследования. Эти руководства и составляют методическую основу исследований стабильности действующих веществ и лекарственных средств, определения периодов до проведения повторных испытаний и сроков годности соответственно, а также условий хранения.

Настоящее руководство разработано на основании нескольких руководств по качеству ICH и CPMP, в которых рассматриваются вопросы изучения стабильности действующих веществ и готовых лекарственных средств.

В руководство внесены такие редакционные изменения:

а) ряд документов CPMP и ICH, посвященных исследованиям стабильности, объединены в одно руководство без изменения их объема и содержания;

б) дополнительно введены разделы «Область применения», «Нормативные ссылки», «Термины и определения понятий», «Обозначения и сокращения», а также приложение В «Библиография». Основные положения изложены в разделе 5, а каждый подраздел соответствует определенному документу CPMP/ICH. В соответствии с этим номера пунктов и подпунктов включают дополнительно номер раздела 5 и порядковый номер подраздела (например, 5.1.2.1; при этом цифры 2.1 соответ-

ствуют номеру пункта в соответствующем руководстве CPMP/ICH). Все термины в алфавитном порядке приведены в разделе 3 «Термины и определения понятий»;

в) ссылки на упоминаемые в тексте нормативные документы в полном объеме приведены в разделе 2 «Нормативные ссылки». При упоминании в тексте нормативного документа, принятого в рамках ICH или в ЕС, в сносках в конце соответствующих страниц указано: «Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке»;

г) в руководстве заменены следующие слова:

- «Европейский Союз» — на «Украина»,
- «заявка на получение торговой лицензии» («application for a marketing authorisation») — на «заявка на регистрацию»,
- «досье для торговой лицензии» («dossier for marketing authorisation») — на «регистрационное досье»;

д) вместо «Европейская Фармакопея или фармакопея государства ЕС» указано «Государственная Фармакопея Украины или Европейская Фармакопея, или другая соответствующая фармакопея». Это связано с тем, что Государственная Фармакопея Украины гармонизирована с Европейской Фармакопеей, а установленные в ней национальные дополнительные требования более жесткие. Под словами «другая соответствующая фармакопея» следует понимать фармакопею государства ЕС, гармонизированную с Европейской Фармакопеей, а также Фармакопею США и Фармакопею Японии;

е) дополнительно в разделе 3 «Термины и определения понятий» даны термины, принятые в других руководствах МЗ Украины;

ж) в п. 5.1.1 указано, что Украина расположена в климатических зонах I и II;

и) «проверка возможности объединения данных для нескольких серий» дополнительно названа «проверкой однородности выборки»;

к) в тексте руководства в качестве примечания указаны номера и названия соответствующих пунктов регистрационного досье в формате CTD, в которых следует приводить необходимую информацию о стабильности;

л) другие незначительные дополнения выделены иным шрифтом и буквой[N].

РУКОВОДСТВО

Руководства по качеству
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
Испытания стабильности

Настанови з якості
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Випробування стабільності

Quality guidelines
MEDICINAL PRODUCTS
Stability testing

Дата введения 2004-04-01

1 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящее руководство распространяется на лекарственные средства для человека и содержит рекомендации относительно изучения их стабильности.

Настоящее руководство рекомендуется для предприятий, организаций и учреждений, которые разрабатывают и/или серийно производят действующие вещества и лекарственные средства на территории Украины, независимо от ведомственного подчинения и формы собственности, для научно-экспертных организаций и регуляторных органов, а также экспертов и инспекторов, осуществляющих экспертизу на этапе регистрации (перерегистрации) лекарственных средств и инспектирование их производства.

Настоящее руководство рекомендуется применять при планировании и проведении исследований по изучению стабильности действующих веществ и лекарственных средств, а также при составлении регистрационного досье.

2 НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем руководстве имеются ссылки на такие нормативные документы:

Державна Фармакопея України. Перше видання. 2001 р.

(Государственная Фармакопея Украины. Первое издание. 2001 г.)

Настанова 42-3.1:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка

(Руководство 42-3.1:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка)

Настанова 42-3.2:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності

(Руководство 42-3.2:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Спецификации: контрольные испытания и критерии приемлемости)

Настанова 42-3.4:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів

(Руководство 42-3.4:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Производство готовых лекарственных средств)

European Pharmacopoeia. 4th Edition. 2002

(Европейская Фармакопея. 4е издание. 2002)

CPMP/ICH/2737/99 (Q3A) Note for guidance in impurities testing: Impurities in new drug substances, 2002

(CPMP/ICH/2737/99 (Q3A) Руководящие указания по испытаниям на примеси: Примеси в новых лекарственных веществах, 2002)

CPMP/ICH/282/95 (Q3B) Note for guidance on impurities in new drug products, 1996

(CPMP/ICH/282/95 (Q3B) Руководящие указания по примесям в новых лекарственных препаратах, 1996)

CPMP/ICH/283/95 (Q3C) Note for guidance on impurities: residual solvents, 1997

(CPMP/ICH/283/95 (Q3C) Руководящие указания по примесям: остаточные растворители, 1997)

CPMP/ICH/1507/02 (Q3C(M)) Maintenance of document for note for guidance on impurities: residual solvents, 2002

(CPMP/ICH/1507/02 (Q3C(M)) Дополнительный документ к руководящим указаниям по примесям: остаточные растворители, 2002)

CPMP/ICH/138/95 (Q5C) Note for guidance on quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological products, 1995

(CPMP/ICH/138/95 (Q5C) Руководящие указания по качеству биотехнологических препаратов: испытания стабильности биотехнологических/биологических препаратов, 1995)

CPMP/ICH/365/96 (Q6B) Note for guidance on specifications — Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products, 1999

(CPMP/ICH/365/96 (Q6B) Руководящие указания по спецификациям — Методики испытаний и критерии приемлемости для биотехнологических/биологических препаратов, 1999)

CPMP/QWP/2819/00 (EMEA/CVMP/814/00) Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products, 2001

(CPMP/QWP/2819/00 (EMEA/CVMP/814/00) Руководящие указания по качеству лекарственных средств из растительного сырья, 2001)

CPMP/QWP/297/97 Note for Guidance on Summary of Requirements for Active Substances in Part II of the Dossier, 1997

(CPMP/QWP/297/97 Руководящие указания относительно требований к действующим веществам для составления части II досье, 1997)

CPMP/QWP/2820/00 (EMEA/CVMP/815/00) Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Drugs, Herbal Drugs Preparations and Herbal Medicinal Products, 2001

(CPMP/QWP/2820/00 (EMEA/CVMP/815/00) Руководящие указания по спецификациям: контрольные испытания и критерии приемлемости для лекарственного растительного сырья, препаратов из лекарственного растительного сырья, предназначенных для изготовления лекарственных средств, а также лекарственных средств из растительного сырья, 2001)

Stability testing of pharmaceutical product containing well established drug substances in conventional dosage forms (WHO Technical Report Series, № 863. — Annex 5)

(Испытания стабильности лекарственных средств, содержащих хорошо изученные лекарственные вещества в составе традиционных лекарственных форм (Серия технических докладов ВОЗ, № 863. — Приложение 5)

ISO 10977:1993 Photography — Processed photographic colour films and paper prints. Methods for measuring image stability

(ISO 10977:1993 Фотография — Обработанные фотографические цветные пленки и отпечатки на бумаге. Методы определения стабильности изображения)

Справочные источники информации приведены в приложении В.

3 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОНЯТИЙ

3.1 В настоящем руководстве использованы термины, установленные в Руководстве 42-3.1:2004: вспомогательное вещество; действующее вещество (лекарственное вещество, активный фармацевтический ингредиент); лекарственная форма; сила действия лекарственного средства.

3.2 В настоящем руководстве использован термин, установленный в Руководстве 42-3.2:2004: спецификация.

3.3 В настоящем руководстве использован термин, установленный в Руководстве 42-3.4:2004: готовое лекарственное средство.

3.4 Ниже приведены определения терминов, дополнительно использованных в настоящем руководстве. Термины на английском языке, соответствующие стандартизованным в этом разделе терминам, приведены на основании [7,8].

3.4.1 **баланс массы** *(mass balance,* [7]*)*

Процесс суммирования массы, полученной при количественном определении, и массы продуктов разложения для того, чтобы увидеть, насколько близка полученная сумма к 100 % от исходного значения с учетом допустимой ошибки аналитической методики.

3.4.2 **брэкетинг** *(bracketing,* [7]*)*

Составление плана исследований стабильности таким образом, чтобы испытанию подвергались образцы только с предельными значениями определенных показателей в ряду (например, силы действия, размера упаковки и/или наполнения) во всех тех точках контроля, что и при проведении полных исследований. План предполагает, что стабильность образцов с промежуточными значениями показателей в ряду отождествляется со стабильностью образцов с предельными значениями. Если испытание должно быть проведено для препаратов с различной силой действия, то брэкетинг может быть применим, в частности, если изменение силы действия не связано с изменением состава (например, для ряда таблеток

различной массы, изготовленных из одного и того же основного гранулята, или для ряда капсул с оболочками разных размеров, содержимое которых имеет один и тот же состав, но разную массу). Брэкетинг может быть применен для лекарственного препарата с различным размером первичных упаковок или с различным объемом наполнения, если материал упаковки и тип укупорки одинаковы.

3.4.3 **герметичные контейнеры** *(impermeable containers,* [7]*)*

Контейнеры, обеспечивающие постоянный барьер для проникновения газов или растворителей, например, герметизированные тубы для мягких лекарственных средств, запаянные стеклянные ампулы для растворов.

3.4.4 **данные, дополнительно подтверждающие стабильность** *(supporting stability data,* [7]*)*

Данные, которые не являются основными данными по стабильности, полученными в ходе официальных исследований; они дополнительно подтверждают аналитические методики, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок хранения, а также указания относительно условий хранения, приведенных на этикетке. Такие данные включают: (1) данные о стабильности для серий синтезированного действующего вещества на этапе разработки; данные для лабораторных и опытно-промышленных серий веществ; данные для исследуемых составов, не предназначенных для регистрации; данные для сходных составов; данные для лекарственного препарата в контейнерах и/или с укупорочными элементами, которые отличаются от предложенных для размещения на рынке; (2) информацию о результатах испытаний контейнеров и (3) другие научные обоснования.

3.4.5 **дата истечения срока годности** *(expiration date,* [7]*)*

Дата, указанная на этикетке контейнера лекарственного препарата, определяющая время, до которого серия этого препарата, как ожидается, будет соответствовать утвержденной спецификации (спецификации, применяемой в течение срока хранения) при хранении в определенных условиях; по истечении этой даты данная серия препарата не должна применяться.

3.4.6 **дата повторных испытаний** *(re-test date,* [7]*)*

Дата, указывающая, когда следует повторно оценить образцы действующего вещества, чтобы убедиться в том, что оно все еще соответствует требованиям спецификации и, следовательно, пригодно для использования при производстве данного лекарственного средства.

3.4.7 **долгосрочные испытания** *(long term testing,* [7]*)*

Исследования стабильности при рекомендованных условиях хранения в течение периода до проведения повторных испытаний или срока хранения, предлагаемых (или утвержденных) для указания на этикетке.

3.4.8 **допустимые отклонения в условиях хранения** *(storage condition tolerances,* [7]*)*

Приемлемые колебания температуры и относительной влажности в технических средствах для хранения при официальных исследованиях стабильности. Оборудование должно давать возможность регулировать условия хранения в пределах, указанных в настоящем руководстве. Во время хранения при исследовании стабильности следует контролировать фактическую температуру и относительную влажность. Кратковременные резкие колебания вследствие открывания дверей оборудования для хранения принимаются как неизбежные. Заявитель должен сообщить о воздействии отклонений, вызванных повреждением оборудования, и описать такое воздействие, если он считает, что это может повлиять на результаты испытаний стабильности. Отклонения, превышающие в течение более 24 ч установленные пределы (а именно, для температуры ±2 °С и/или для относительной влажности ±5 %) , следует описать в протоколе исследования; их влияние необходимо оценить.

3.4.9 **исследования при принудительном разложении** *(forced degradation testing studies,* [8]*)*

Исследования, которые проводят для преднамеренного разрушения образца. Их проводят относительно действующего вещества, как правило, на этапе разработки, а результаты используют для оценки общей светостабильности вещества в целях разработки метода и/или выяснения пути разложения.

3.4.10 **исходная серия** *(primary batch,* [7]*)*

Используемая при официальных исследованиях стабильности серия действующего вещества или лекарственного средства, данные о стабильности которой представлены в заявке на регистрацию для установления периода до проведения повторных испытаний или срока хранения соответственно. Исходной серией действующего вещества должна быть, по меньшей мере, опытно-промышленная серия. Для лекарственного средства две из трех серий должны быть, как минимум, опытно-промышленными, а третья может быть меньшего размера, если она является репрезентативной относительно критических стадий производства. Однако исходной серией может являться и промышленная серия.

3.4.11 **климатические зоны** *(climatic zones,* [7]*)*

Концепция разделения мира на четыре зоны, основанная на превалирующих ежегодных климатических условиях (см. приложения Б и В, [29]).

3.4.12 **лекарственное средство/лекарственный препарат** *(medicinal product/drug product,* [7,8]*)*

Любое вещество или комбинация веществ (в определенной лекарственной форме)[N], которые предназначены для лечения или профилактики заболеваний у человека, или которые могут быть назначены для установления диагноза либо для восстановления, коррекции или изменения его физиологических функций.

Примечание. В настоящем руководстве под таким термином понимают лекарственное средство в определенной лекарственной форме, помещенное в окончательную упаковку и предназначенное для размещения на рынке.

3.4.13 **новое действующее вещество** *(new molecular entity,* [7]*)*

Активный фармацевтический ингредиент, который ранее не был включен в состав какого-либо зарегистрированного лекарственного препарата. Новая соль, эфир или производное (с нековалентной связью) разрешенного для применения действующего вещества считается новым действующим веществом, требующим испытания стабильности в соответствии с настоящим руководством.

3.4.14 **опытно-промышленная серия** *(pilot scale batch,* [7]*)*

Серия действующего вещества или лекарственного средства, произведенная с помощью технологического процесса, полностью отражающего или моделирующего тот, который будет осуществляться при выпуске серий промышленного масштаба. Размер опытно-промышленной серии твердых лекарственных форм для орального применения составляет, как минимум, одну десятую по отношению к серии промышленного масштаба или 100 000 таблеток/капсул в зависимости от того, какая величина больше. Если размер промышленной серии составляет 100 000 единиц или меньше, то размер опытно-промышленной серии соответствует размеру промышленной[N].

3.4.15 **официальные исследования стабильности** *(formal stability studies,* [7]*)*

Долгосрочные, ускоренные (и промежуточные) исследования, проводимые относительно исходных серий (или серий, подвергаемых испытаниям стабильности в соответствии с обязательством) согласно предложенному протоколу исследований стабильности. Их проводят с целью установления или подтверждения периода до проведения повторных испытаний для действующего вещества или срока хранения для лекарственного средства.

3.4.16 **первичная упаковка/упаковка, непосредственно контактирующая с продукцией** *(primary/immediate pack,* [8]*)*

Компонент системы упаковки, который непосредственно контактирует с действующим веществом или лекарственным средством, включая любую соответствующую маркировку.

3.4.17 **период до проведения повторных испытаний** *(re-test period,* [7]*)*

Период, в течение которого действующее вещество считается соответствующим спецификации и, следовательно, может быть использовано при производстве данного лекарственного средства, если это действующее вещество хранилось при установленных условиях. По истечении этого периода серия действующего вещества, предназначенная для использования при производстве лекарственного средства, должна быть повторно испытана на соответствие спецификации и затем незамедлительно использована. Серия действующего вещества может быть испытана многократно, и после каждого повторного испытания можно использовать определенную часть серии; это можно осуществлять до тех пор, пока серия будет соответствовать спецификации. Для большинства заведомо нестабильных биологических/биотехнологических веществ целесообразнее устанавливать срок хранения, а не период до проведения повторных испытаний. Это же может быть приемлемым и для некоторых антибиотиков.

3.4.18 **подтверждающие исследования** *(confirmatory studies,* [8]*)*

Исследования, проводимые для определения характеристик светостабильности при стандартизированных условиях. Такие исследования используют, чтобы определить меры предосторожности, требующиеся для уменьшения воздействия света при производстве действующего вещества или соответствующего лекарственного средства, а также необходимость использования светоустойчивой упаковки и/или специальной маркировки. Для подтверждающих исследований серию (серии) следует выбирать в соответствии с указаниями по выбору серий для долгосрочных и ускоренных испытаний, которые описаны в подразделе 5.1.

3.4.19 **полупроницаемые контейнеры** *(semi-permeable containers,* [7]*)*

Контейнеры, которые позволяют проникать растворителю (обычно воде), но препятствуют потере растворенного вещества. Механизм транспорта растворителя состоит в абсорбции одной поверхностью контейнера, диффузии сквозь материал контейнера и десорбции растворителя с другой поверхности. Транспорт растворителя происходит в соответствии с градиентом парциального давления. Примеры полупроницаемых контейнеров: пластиковые мешки и мягкие мешки из полиэтилена низкой

плотности для парентеральных лекарственных средств большого объема, а также ампулы, флаконы и пузырьки из полиэтилена низкой плотности.

3.4.20 **построение матриц** *(matrixing,* [7]*)*

Разработка плана исследований стабильности таким образом, что в определенной точке контроля отбирают и испытывают только часть общего количества возможных образцов для всех комбинаций факторов. В следующей точке контроля необходимо испытывать другой комплект образцов из общего количества для всех комбинаций факторов. План предполагает, что стабильность испытанных образцов отождествляется со стабильностью всех образцов в данный момент времени. Должны быть указаны различия в образцах для одного и того же лекарственного средства, например, различия, связанные с разными сериями, разной силой действия, разным размером системы контейнер/укупорочный элемент одинакового типа и, возможно, в некоторых случаях с разными системами контейнер/укупорочный элемент.

3.4.21 **промежуточные испытания** *(intermediate testing,* [7]*)*

Исследования, проводимые при температуре 30 °С и относительной влажности 65 % и предназначенные для умеренного повышения скорости/степени химического разложения или физических изменений действующего вещества или лекарственного средства, которые планируется хранить продолжительное время при температуре 25 °С.

3.4.22 **промышленная серия** *(production batch,* [7]*)*

Серия действующего вещества или лекарственного средства промышленного масштаба, произведенная с использованием производственного оборудования и в производственном помещении таким образом, как указано в регистрационном досье.

3.4.23 **серии, подвергаемые испытаниям стабильности в соответствии с обязательством** *(commitment batches,* [7]*)*

Промышленные серии действующего вещества или готового лекарственного средства, исследования стабильности которых начаты или завершены после регистрации в соответствии с обязательством, указанным в заявке на регистрацию.

3.4.24 **система контейнер/укупорочный элемент** *(container closure system,* [7]*)*

Совокупность компонентов упаковки, которая содержит лекарственное средство и обеспечивает его защиту. Система включает компоненты первичной упаковки, а также компоненты вторичной упаковки, если последняя предназначена для обеспечения дополнительной защиты лекарственного препарата.

Примечание. Термин «система контейнер/укупорочный элемент» эквивалентен понятию «система упаковки».

3.4.25 **спецификация, применяемая в течение срока хранения** *(specification — shelf life,* [7]*)*

Набор физических, химических, биологических и микробиологических испытаний и критериев приемлемости, с помощью которых определяют, что действующее вещество является годным в течение периода до даты проведения повторных испытаний, или которым должно соответствовать лекарственное средство в течение срока хранения.

3.4.26 **спецификация, применяемая при выпуске** *(specification — release,* [7]*)*

Набор физических, химических, биологических и микробиологических испытаний и критериев приемлемости, с помощью которых определяют, что лекарственное средство имеет необходимое качество на момент его выпуска.

3.4.27 **средняя кинетическая температура** *(mean kinetic temperature,* [7]*)*

Рассчитанная температура, которая (при условии поддержания ее в течение определенного периода времени) обеспечивает такое же тепловое воздействие на действующее вещество или лекарственное средство, как воздействие в диапазоне более высоких или более низких температур в течение эквивалентного заданного периода. Средняя кинетическая температура выше средней арифметической и определяется с учетом уравнения Аррениуса.

При установлении средней кинетической температуры для заданного периода можно использовать формулу J. D. Haynes (см. приложение В, [31]).

3.4.28 **срок хранения/срок годности** *(shelf life/expiration dating period,* [7]*)*

Интервал времени, в течение которого лекарственный препарат, как ожидается, соответствует утвержденной спецификации (спецификации, применяемой в течение срока хранения), если он хранится при условиях, указанных на этикетке контейнера.

3.4.29 **стрессовые испытания лекарственного вещества** *(stress testing of drug substance,* [7]*)*

Испытания, проводимые для выяснения характеристик стабильности, свойственных действующему веществу. Такие испытания являются частью стратегии разработки и, как правило, проводятся при более неблагоприятных условиях, чем условия ускоренных испытаний.

3.4.30 **стрессовые испытания лекарственного средства** *(stress testing of drug product,* [7]*)*

Испытания, проводимые для оценки влияния жестких условий на лекарственное средство. Такие исследования включают испытание светостабильности (см. подраздел 5.2) и специальные испытания для определенных лекарственных форм (например, дозированных аэрозолей для ингаляций, кремов, эмульсий, водосодержащих жидких лекарственных препаратов, предназначенных для хранения в холодильнике).

3.4.31 **торговая упаковка** *(marketing pack,* [8]*)*

Комбинация первичной и вторичной (например, пачка из картона) упаковки.

3.4.32 **ускоренные испытания** *(accelerated testing,* [7]*)*

Исследования, являющиеся частью официальных исследований стабильности, спланированные таким образом, чтобы увеличить скорость химического разложения или физического изменения действующего вещества либо лекарственного средства посредством создания особенно неблагоприятных условий хранения. Данные таких испытаний как дополнение к результатам долгосрочных исследований стабильности могут быть использованы для оценки более отдаленных химических эффектов при условиях неускоренных испытаний, а также для оценки влияния кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке, которые могут возникнуть при транспортировании. Результаты, полученные при ускоренных испытаниях, не всегда позволяют прогнозировать физические изменения.

3.5 Приведенные в данном разделе определения понятий применяют к терминам, которые используются в настоящем руководстве. Определения этих терминов могут отличаться в других нормативных документах, либо термины могут иметь иные значения.

4 ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ЕС – Европейский Союз
ПВХ – поливинилхлорид
CPMP – Committee for Proprietary Medicinal Products (Комитет по патентованным лекарственным средствам)
EMEA – European Medicines Evaluation Agency (Европейское агентство по оценке лекарственных средств)
ICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека)
ISO – International Standardization Organization (Международная организация по стандартизации)

5 РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПЫТАНИЯМ СТАБИЛЬНОСТИ

5.1 Испытания стабильности новых действующих веществ и лекарственных средств

В настоящем подразделе рассматривается информация о стабильности (главным образом, новых действующих веществ, а также содержащих их лекарственных средств), которую следует представлять в регистрационных досье. В настоящем подразделе не регламентируется информация, требуемая для сокращенных заявок на регистрацию, заявок на внесение изменений, заявок на клинические испытания и т.д.

В настоящем подразделе не приведены подробные сведения об отборе проб и проведении испытаний для отдельных лекарственных форм с предлагаемыми для них системами контейнер/укупорочный элемент.

Более подробная информация о новых лекарственных формах и биологических/биотехнологических лекарственных средствах приведена в подразделе 5.3 и руководстве ICH Q5C* соответственно.

Примечание. В регистрационном досье в формате CTD информацию о стабильности действующего вещества приводят в разделе 3.2.S.7 «Stability» («Стабильность»), который состоит из следующих пунктов:

3.2.S.7.1 «Stability Summary and Conclusions» («Резюме по стабильности и выводы»);

3.2.S.7.2 «Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment» («Протокол пострегистрационного изучения стабильности и обязательства относительно стабильности»);

3.2.S.7.3 «Stability Data» («Данные о стабильности»).

Информацию о стабильности готового лекарственного средства приводят в разделе 3.2.P.7 «Stability» («Стабильность»), который состоит из следующих пунктов:

3.2.P.7.1 «Stability Summary and Conclusions» («Резюме по стабильности и выводы»);

** Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.*

3.2.P.7.2 «Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment» («Протокол пострегистрационного изучения стабильности и обязательства относительно стабильности»);

3.2.P.7.3 «Stability Data» («Данные о стабильности»).

5.1.1 Общие принципы

Цель проведения испытаний стабильности — это получение данных об изменении качества действующего вещества или лекарственного препарата с течением времени под влиянием различных факторов окружающей среды, таких как температура, влажность и свет, а также установление рекомендуемых условий хранения и периода до проведения повторных испытаний для действующего вещества или срока хранения для лекарственного препарата.

Выбор условий проведения испытаний, описанных в этом подразделе, основывается на анализе влияния климатических условий в трех регионах мира: Европе, Японии и США. Средняя кинетическая температура в любом регионе мира может быть рассчитана на основании климатических данных, и мир может быть разделен на четыре климатические зоны I—IV (см. приложение Б). Положения подраздела 5.1 применимы при испытаниях стабильности для регистрации лекарственных средств в государствах, расположенных в климатических зонах I и II (в том числе в Украине[N])*.

5.1.2 Руководящие указания

5.1.2.1 **Действующее вещество (активный фармацевтический ингредиент)**

5.1.2.1.1 Общая информация

Информация о стабильности действующего вещества является неотъемлемой частью систематизированного подхода к оценке стабильности.

5.1.2.1.2 Стрессовые испытания

Стрессовые испытания могут помочь идентифицировать вероятные продукты разложения, что, в свою очередь, позволяет определить пути разложения и стабильность, присущую молекуле, а также подтвердить пригодность аналитических методик, используемых для изучения стабильности. Характер стрессовых испытаний будет зависеть от конкретного действующего вещества и вида лекарственной формы.

Стрессовые испытания, насколько возможно, следует проводить на одной серии действующего вещества. Должны быть изучены влияние на действующее вещество температур, превышающих температуры при ускоренных испытаниях (с повышениями по 10 °С, например, 50 °С, 60 °С и т.д.), и влажности (например, относительной влажности 75 % или выше), а также, при необходимости, окисление и фотолиз. В ходе испытаний следует также оценить способность действующего вещества к гидролизу в широком интервале pH, если вещество находится в виде раствора или суспензии. Неотъемлемой частью стрессовых испытаний должны быть испытания светостабильности. Стандартные условия испытаний светостабильности описаны в подразделе 5.2.

Изучение продуктов разложения в стрессовых условиях полезно при определении путей разложения, а также при разработке и валидации соответствующих аналитических методик. Однако отдельное изучение определенных продуктов разложения может не понадобиться, если показано, что эти продукты не образуются в условиях ускоренных или долгосрочных испытаний.

Результаты таких исследований должны составлять неотъемлемую часть информации, предоставляемой компетентному уполномоченному органу.

5.1.2.1.3 Выбор серий

Необходимо представить информацию об исследованиях стабильности как минимум для трех исходных серий действующего вещества. Серии должны быть по меньшей мере опытно-промышленными; они должны быть изготовлены с использованием того пути синтеза, а также способа производства и методик, которые моделируют окончательный процесс, планируемый для промышленного производства. Качество действующего вещества в целом для серий, подвергаемых испытанию на стабильность, должно быть репрезентативным в отношении качества вещества, которое будет производиться в промышленном масштабе.

Может быть представлена и другая дополнительная информация.

5.1.2.1.4 Система контейнер/укупорочный элемент

Исследования стабильности следует проводить в отношении действующего вещества, упакованного с использованием такой системы контейнер/укупорочный элемент, которая идентична или моделирует упаковку, предлагаемую для хранения и дистрибуции.

5.1.2.1.5 Спецификация

Информация о спецификации, представляющей собой перечень испытаний, ссылок на аналитические методики, а также предлагаемых критериев приемлемости, приведена в руководствах 42-3.2:2004

** В рамках ICH информация по стабильности, полученная в любом из трех регионов — ЕС, Японии и США — должна быть взаимно признана в двух других регионах при условии, что она отвечает требованиям соответствующих руководств, а маркировка продукции соответствует национальным/региональным требованиям.*

и ICH Q6B*. Кроме того, в руководстве ICH Q3A* обсуждается спецификация относительно продуктов разложения действующего вещества.

Исследования стабильности должны включать испытания таких характеристик действующего вещества, которые чувствительны к изменениям в процессе хранения и, как предполагается, могут оказывать влияние на качество, безопасность и/или эффективность. В зависимости от конкретной ситуации испытания должны распространяться на физические, химические и биологические свойства. Необходимо применять валидированные аналитические методики, позволяющие охарактеризовать стабильность. Необходимость проведения повторных испытаний и их объем будут зависеть от результатов валидационных исследований.

5.1.2.1.6 Частота испытаний

При долгосрочных исследованиях частота проведения испытаний должна быть достаточной для определения характеристик стабильности действующего вещества. Если предлагаемый период до проведения повторных испытаний действующего вещества составляет 12 месяцев и более, испытания в условиях долгосрочных исследований, как правило, следует проводить каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года и затем ежегодно на протяжении всего предлагаемого периода до проведения повторных испытаний.

При ускоренных исследованиях продолжительностью 6 месяцев рекомендуется применять не менее трех точек контроля, включая контроль в начале и при завершении исследований (например, 0, 3 и 6 месяцев). Если предполагается (на основании опыта разработки), что результаты ускоренных испытаний могут вплотную приблизиться к критериям «значительного изменения», необходимо провести расширенные испытания, увеличив количество образцов в конечной точке контроля либо включив четвертую точку контроля в план проведения исследований.

Если из-за «значительного изменения» при ускоренных исследованиях необходимы исследования при промежуточных условиях хранения, рекомендуется проводить испытания как минимум в четырех точках контроля, включая контроль в начале и при завершении исследований (например, 0, 3, 6 и 12 месяцев), если продолжительность исследования составляет 12 месяцев.

5.1.2.1.7 Условия хранения

Как правило, действующее вещество следует оценивать в условиях хранения (с соответствующими допустимыми отклонениями), позволяющих проверить его термическую стабильность и, при необходимости, его чувствительность к действию влаги. Продолжительность исследований и условия хранения следует выбирать таким образом, чтобы они соответствовали периоду и условиям при хранении, поставке и последующем применении.

На момент подачи заявки на регистрацию долгосрочные испытания должны быть проведены в течение не менее 12 месяцев, по меньшей мере, относительно трех исходных серий; они должны продолжаться и в дальнейшем в течение времени, достаточного для того, чтобы охватить предлагаемый период до проведения повторных испытаний. Дополнительные данные, собранные на протяжении времени проведения экспертизы регистрационного досье, должны быть представлены в компетентный уполномоченный орган по его запросу. Данные, полученные при проведении ускоренных испытаний и, если необходимо, испытаний при промежуточных условиях хранения, могут использоваться для оценки влияния кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке; такие отклонения могут возникнуть, например, при транспортировании.

Условия хранения действующих веществ при долгосрочных, ускоренных и, при необходимости, промежуточных испытаниях приведены в таблицах 5.1.1–5.1.3. Условия, описанные в п. 5.1.2.1.7.1 «Общий случай», используют, если к действующему веществу не применяются условия, описанные ниже в пп. 5.1.2.1.7.2, 5.1.2.1.7.3, 5.1.2.1.7.4. При наличии соответствующего обоснования могут быть применены другие условия хранения.

5.1.2.1.7.1 Общий случай

Таблица 5.1.1

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	(25±2) °С и (60±5) %	12
Промежуточные	(30±2) °С и (60±5) %	6
Ускоренные	(40±2) °С и (75±5) %	6

Если в условиях ускоренных испытаний в любой момент времени в течение 6 месяцев исследований наблюдается «значительное изменение», то необходимо осуществить дополнительные испытания при промежуточных условиях хранения, а также провести их сравнительную оценку по отношению к критериям «значительного изменения». Исследование при промежуточных условиях хранения

** Рекомендуется пользоваться указанными документами. Они будут введены в действие в Украине с момента их принятия в установленном порядке.*

должно включать все испытания, если не обосновано иное. Первоначальная заявка на регистрацию должна содержать данные исследований при промежуточных условиях хранения, полученные как минимум в течение 6 месяцев (при общей продолжительности исследований 12 месяцев).

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

5.1.2.1.7.2 Действующее вещество, предназначенное для хранения в холодильнике

Таблица 5.1.2

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	(5±3) °С	12
Ускоренные	(25±2) °С и (60±5) %	6

Данные, полученные для действующего вещества при его хранении в холодильнике, следует оценивать в соответствии с указаниями, приведенными в п. 5.1.2.1.9 «Оценка данных», за исключением случаев, подробно описанных ниже.

Если в условиях ускоренных испытаний в промежуток времени с 3-го по 6-й месяц хранения наблюдается «значительное изменение», предлагаемый период до проведения повторных испытаний должен быть установлен на основании данных, полученных в реальном времени при хранении в условиях долгосрочных испытаний.

Если «значительное изменение» наблюдается в течение первых 3 месяцев хранения в условиях ускоренных испытаний, следует представить данные о воздействии кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке, например, при транспортировании или обработке. Если целесообразно, эти материалы, могут сопровождаться данными последующих испытаний для единичной серии действующего вещества в течение периода менее 3 месяцев, но при большей, чем обычно, частоте проведения испытаний.

Считается, что нет необходимости продолжать ускоренные испытания действующего вещества в течение 6 месяцев, если в течение первых 3 месяцев хранения наблюдается «значительное изменение».

5.1.2.1.7.3 Действующее вещество, предназначенное для хранения в морозильной камере

Таблица 5.1.3

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	–(20±5) °С	12

Для действующих веществ, предназначенных для хранения в морозильной камере, период до проведения повторных испытаний должен основываться на данных, полученных в реальном времени при хранении в условиях долгосрочных испытаний. Поскольку условия для ускоренных испытаний действующих веществ, предназначенных для хранения в морозильной камере, отсутствуют, следует провести испытание на единичной серии при повышенной температуре (например, (5±3) °С или (25±2) °С) в течение подходящего отрезка времени, чтобы изучить воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке, например, при транспортировании или обработке.

5.1.2.1.7.4 Действующее вещество, предназначенное для хранения при температуре ниже –20 °С

Испытания действующих веществ, предназначенных для хранения при температуре ниже –20 °С, следует проводить, обосновывая в каждом отдельном случае.

5.1.2.1.8 Обязательство продолжать испытания стабильности

Если имеющиеся на момент подачи заявки на регистрацию данные долгосрочных испытаний стабильности для исходных серий не охватывают предлагаемый период до проведения повторных испытаний, следует взять обязательство продолжать исследования стабильности, чтобы окончательно установить продолжительность периода до проведения повторных испытаний.

Если регистрационное досье содержит данные долгосрочных испытаний стабильности для трех промышленных серий, которые охватывают период до проведения повторных испытаний, обязательство продолжать испытания стабильности не требуется. В противном случае следует взять одно из следующих обязательств:

1) если регистрационное досье содержит данные долгосрочных исследований стабильности по меньшей мере для трех промышленных серий, необходимо взять обязательство о продолжении этих исследований в течение предлагаемого периода до проведения повторных испытаний;

2) если регистрационное досье содержит данные исследования стабильности менее чем для трех промышленных серий, следует взять обязательство продолжать эти исследования в течение предла-

гаемого периода до проведения повторных испытаний и ввести в долгосрочные исследования стабильности дополнительные промышленные серии (чтобы общее количество серий составляло не менее трех); эти серии необходимо исследовать в течение предлагаемого периода до проведения повторных испытаний;

3) если регистрационное досье не содержит данных по стабильности промышленных серий, следует взять обязательство провести долгосрочные исследования стабильности первых трех промышленных серий в течение предлагаемого периода до проведения повторных испытаний.

Протокол долгосрочного исследования стабильности, прилагаемый при взятии обязательства о дальнейшем испытании стабильности, должен быть таким же, как и для исходных серий, если научно не обоснован иной подход.

5.1.2.1.9 Оценка данных

Цель исследований стабильности состоит в том, чтобы установить период до проведения повторных испытаний, применимый для всех серий действующего вещества, которые будут произведены при одинаковых условиях. Этот период устанавливают на основании испытаний как минимум трех серий действующего вещества и оценки информации о стабильности (охватывающей в зависимости от необходимости результаты физических, химических, биологических и микробиологических испытаний). Степень вариабельности отдельных серий обеспечивает уверенность в том, что произведенные впоследствии промышленные серии будут соответствовать спецификации в течение заданного периода до проведения повторных испытаний.

Данные могут свидетельствовать о таком незначительном разложении и такой небольшой вариабельности, что уже при их рассмотрении очевидно, что требуемый период до проведения повторных испытаний будет утвержден. В таких случаях, как правило, нет необходимости в проведении формального статистического анализа; достаточно предоставить полное обоснование отсутствия такого анализа.

Если ожидается изменение количественной характеристики во времени, то приемлем подход, который состоит в определении времени, по истечении которого усредненная кривая разложения (при доверительной вероятности 95 %) пересекается с допустимым нижним пределом, установленным в спецификации. Если анализ показывает, что вариабельность от серии к серии невелика, полезно объединить данные для одной общей оценки; это может быть сделано путем соответствующей статистической обработки наклонов линий регрессий и точек их пересечения с осью ординат для отдельных серий (например, значение p для уровня значимости отбраковки, превышающее 0,25). Если нецелесообразно объединять данные для нескольких серий, то общий период до проведения повторных испытаний будет зависеть от минимального времени, в течение которого, как предполагается, характеристики серии будут оставаться в рамках критериев приемлемости.

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

При наличии соответствующего обоснования может быть проведена ограниченная экстраполяция полученных в реальном времени данных за пределы срока наблюдения, чтобы увеличить период до проведения повторных испытаний на момент его утверждения. Такое обоснование должно учитывать известные данные о механизме разложения, результаты ускоренных испытаний, пригодность математической модели, размер серии, наличие подтверждающих данных по стабильности и т.д. Однако при такой экстраполяции предполагается, что и далее (за рамками наблюдаемых данных) будет существовать такая же взаимосвязь с разложением.

При любой оценке следует учитывать не только количественное определение действующего вещества, но и уровни содержания продуктов разложения, а также другие соответствующие характеристики.

5.1.2.1.10 Указания/маркировка

Указания в маркировке относительно хранения необходимо формулировать согласно соответствующим национальным/региональным требованиям. Эти указания должны основываться на оценке стабильности действующего вещества. При необходимости должны быть указаны специальные требования, в частности, для действующих веществ, замораживание которых не допускается. Неприемлемо использование таких терминов, как «условия окружающей среды» или «комнатная температура».

Период до проведения повторных испытаний должен быть определен на основании информации о стабильности, а дата проведения повторных испытаний при необходимости должна быть указана на этикетке контейнера.

5.1.2.2 **Лекарственное средство**

5.1.2.2.1 Общая информация

Разработка официальной программы исследования стабильности для лекарственного средства должна основываться на знании поведения и свойств действующего вещества, а также на опыте, приобретенном при клинических исследованиях лекарственного препарата. В программе испытаний должны быть указаны возможные изменения при хранении лекарственного средства и приведено логическое обоснование выбора характеристик, подлежащих испытаниям при официальных исследованиях стабильности.

5.1.2.2.2 Испытания светостабильности

Испытания светостабильности (если они необходимы) должны быть проведены как минимум для одной исходной серии лекарственного средства. Стандартные условия испытания светостабильности приведены в подразделе 5.2.

5.1.2.2.3 Выбор серий

Необходимо предоставить информацию об исследованиях стабильности как минимум для трех исходных серий с таким же составом и в той же лекарственной форме, что и лекарственное средство, планируемое для размещения на рынке, а также в таких контейнерах с укупорочными элементами, в которых лекарственное средство поступит на рынок. Технологический процесс, используемый при изготовлении этих серий, должен моделировать процесс, планируемый для производства промышленных серий; этот процесс должен обеспечивать получение лекарственного средства такого же качества (соответствующего той же спецификации), что и лекарственное средство, предназначенное для поступления на рынок. Две из этих трех серий должны быть как минимум опытно-промышленными; третья серия при наличии соответствующего обоснования может быть меньшей. Если возможно, серии лекарственного средства должны быть произведены с использованием разных серий действующего вещества.

Исследования стабильности должны быть проведены отдельно для лекарственных средств с разной силой действия и с разным размером упаковки, за исключением тех случаев, когда применяют брэкетинг или построение матриц.

Может быть представлена и другая подтверждающая информация.

5.1.2.2.4 Система контейнер/укупорочный элемент

Испытания стабильности необходимо проводить относительно лекарственной формы в упаковке, предназначенной для размещения на рынке (включая, при необходимости, любую вторичную упаковку и этикетки для контейнеров). Любые испытания относительно лекарственного средства без первичной упаковки или в упаковке из иных упаковочных материалов могут составлять полезную часть стрессовых испытаний лекарственной формы или, соответственно, рассматриваться как дополнительная подтверждающая информация.

5.1.2.2.5 Спецификация

Информация о спецификации, представляющей собой перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и предлагаемых критериев приемлемости (включая принцип разных критериев приемлемости на момент выпуска и в течение срока хранения) представлена в руководствах 42-3.2:2004 и ICH Q6B*. Кроме того, в руководстве Q3B* рассматривается спецификация относительно продуктов разложения лекарственного средства.

Исследования стабильности должны включать испытания таких характеристик лекарственного средства, которые подвержены изменениям при хранении и предположительно могут влиять на качество, безопасность и/или эффективность. Необходимо испытывать (в зависимости от конкретной ситуации) физические, химические, биологические и микробиологические свойства, определять содержание консервантов (например, антиоксидантов, антимикробных консервантов), а также проверять функциональные характеристики (например, для системы доставки дозы). Аналитические методики должны быть полностью валидированы; они должны позволять характеризовать стабильность. Необходимость проведения повторных испытаний и их объем будут зависеть от результатов валидационных исследований.

Критерии приемлемости в спецификации, применяемой в течение срока хранения, следует устанавливать на основании всей имеющейся информации о стабильности. Допускаются приемлемые и обоснованные отклонения критериев приемлемости в спецификации, применяемой в течение срока хранения, и в спецификации, применяемой при выпуске, которые основаны на оценке стабильности и наблюдаемых изменений при хранении. Любые различия между критериями приемлемости, применяемыми при выпуске и в течение срока хранения, относительно содержания антимикробных консервантов

** Рекомендуется пользоваться указанными документами. Они будут введены в действие в Украине с момента их принятия в установленном порядке.*

должны сопровождаться обоснованной корреляцией химического состава и эффективности консервантов, доказанной на этапе фармацевтической разработки для окончательного состава лекарственного средства (за исключением концентрации консерванта), предназначенного для размещения на рынке. С целью проверки необходимо провести испытания стабильности одной исходной серии лекарственного средства относительно эффективности антимикробных консервантов (в дополнение к количественному определению консервантов) в течение предлагаемого срока хранения; это исследование необходимо проводить независимо от того, имеются ли различия между критериями приемлемости относительно содержания консерванта, применяемыми при выпуске и в течение срока хранения.

5.1.2.2.6 Частота проведения испытаний

При долгосрочных исследованиях частота проведения испытаний должна быть достаточной для установления параметров стабильности лекарственного средства. Если предлагаемый срок хранения лекарственного средства составляет 12 месяцев и более, испытания при долгосрочных исследованиях, как правило, следует проводить каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года и затем ежегодно в течение предлагаемого срока хранения.

В условиях ускоренного исследования при его продолжительности 6 месяцев рекомендуется проводить испытания не менее чем в трех точках контроля, включая контроль в начале и при завершении исследований (например, 0, 3 и 6 месяцев). Если предполагается (на основании опыта разработки), что результаты ускоренных испытаний могут вплотную приблизиться к критериям «значительного изменения», необходимо провести расширенные исследования путем увеличения количества образцов в последней точке контроля или включения четвертой точки контроля в план исследований.

Если в результате ускоренного исследования произошло «значительное изменение», вследствие чего понадобилось проведение исследований при промежуточных условиях хранения, то рекомендуется проводить испытания как минимум в четырех точках контроля, включая контроль в начале и при завершении исследований (например, 0, 6, 9, 12 месяцев) при продолжительности исследования 12 месяцев.

При соответствующем обосновании могут быть применены сокращенные планы исследований (то есть, построение матриц или брэкетинг), когда частота проведения испытаний уменьшена или не проводятся испытания комбинаций определенных критериев в полном объеме.

5.1.2.2.7 Условия хранения

Как правило, лекарственное средство следует оценивать в условиях хранения (с соответствующими допустимыми отклонениями), позволяющих проверить его термическую стабильность и, при необходимости, чувствительность к действию влаги или возможность потери растворителя. Выбранные условия исследований должны соответствовать условиям хранения, поставки и последующего применения; продолжительность исследований должна быть достаточной, чтобы охватить все эти периоды.

При необходимости как часть официальных исследований стабильности должны быть проведены испытания стабильности лекарственного средства после его подготовки к применению или разведения. Они необходимы, чтобы получить информацию для маркировки лекарственного препарата относительно подготовки к применению, условий хранения и периода использования после подготовки или разведения. Такие испытания подготовленного к применению или разведенного лекарственного препарата должны быть проведены на исходных сериях в начальной и конечной точках предлагаемого периода его применения. Если на момент подачи заявки нет данных долгосрочных испытаний, охватывающих весь период срока хранения, должны быть представлены данные на момент истечения срока 12 месяцев или на последний момент времени, для которого имеются данные по стабильности. Как правило, эти испытания нет необходимости повторять на сериях, исследуемых в соответствии с обязательством о продолжении испытаний стабильности.

На момент подачи заявки на регистрацию продолжительность долгосрочных испытаний как минимум для трех исходных серий должна составлять не менее 12 месяцев; испытания следует продолжать в течение времени, достаточного для того, чтобы охватить предлагаемый срок хранения. Дополнительные данные, собранные в течение времени проведения экспертизы регистрационного досье, должны быть представлены уполномоченному органу по его запросу. Данные, полученные при проведении ускоренных испытаний и, если необходимо, при промежуточных условиях хранения, могут использоваться для оценки влияния кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке (такие отклонения могут возникнуть, например, при транспортировании).

Долгосрочные, ускоренные и, если необходимо, промежуточные условия хранения для лекарственных средств приведены в таблицах 5.1.4, 5.1.5, 5.1.7 и 5.1.8. Условия, описанные в п. 5.1.2.2.7.1 «Общий случай», используют, если к лекарственному средству не применяются условия, описанные ниже в пп. 5.1.2.2.7.2, 5.1.2.2.7.3, 5.1.2.2.7.4, 5.1.2.2.7.5. При наличии соответствующего обоснования могут быть применены другие условия хранения.

5.1.2.2.7.1 Общий случай

Таблица 5.1.4

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	(25±2) °С и (60±5) %	12
Промежуточные	(30±2) °С и (60±5) %	6
Ускоренные	(40±2) °С и (75±5) %	6

Если в условиях ускоренных испытаний в течение 6 месяцев хранения наблюдается «значительное изменение», то необходимо провести дополнительное испытание при промежуточных условиях хранения и оценить его результаты по сравнению с критериями «значительного изменения». В регистрационное досье для первоначальной заявки на регистрацию необходимо включать данные исследований, полученные как минимум в течение 6 мес при промежуточных условиях хранения (при общей продолжительности таких исследований 12 месяцев).

Как правило, «значительное изменение» для лекарственного средства означает:

1) изменение количественного содержания на 5 % по сравнению с первоначальным; или несоответствие критериям приемлемости по силе действия при использовании биологических или иммунологических методик определения;

2) увеличение содержания любого продукта разложения свыше критерия приемлемости;

3) несоответствие критериям приемлемости относительно внешнего вида, физических свойств и функциональных характеристик (например, цвет, разделение фаз, способность к ресуспендированию, спекаемость, твердость, доставка дозы при однократном нажатии клапана); однако в условиях ускоренных испытаний можно предполагать, что произойдут некоторые изменения физических свойств (например, размягчение суппозиториев, расплавление кремов);

кроме того, в зависимости от лекарственной формы:

4) несоответствие критериям приемлемости относительно pH;

5) несоответствие критериям приемлемости относительно растворения для 12 единиц дозированного лекарственного средства.

5.1.2.2.7.2 Лекарственные средства, упакованные в герметичные контейнеры

Чувствительность к действию влаги или возможность потери растворителя не представляют проблемы для лекарственных средств, упакованных в герметичные контейнеры, которые обеспечивают постоянный барьер, препятствующий проникновению влаги или потере растворителя. Таким образом, исследования стабильности для лекарственных средств, которые хранят в герметичных контейнерах, могут быть проведены в любых контролируемых условиях или в условиях влажности окружающей среды.

5.1.2.2.7.3 Лекарственные средства, упакованные в полупроницаемые контейнеры

Для содержащих воду лекарственных средств, упакованных в полупроницаемые контейнеры, в дополнение к исследованиям физической, химической, биологической и микробиологической стабильности необходимо проводить оценку возможной потери воды. Такую оценку следует проводить в описанных ниже условиях с низкой относительной влажностью. В конечном счете, необходимо доказать, что лекарственные средства, хранящиеся в полупроницаемых контейнерах, могут выдерживать условия низкой относительной влажности. Могут быть разработаны и другие сопоставимые подходы для неводных лекарственных средств, содержащих растворители.

Таблица 5.1.5

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	(25±2) °С и (40±5) %	12
Промежуточные	(30±2) °С и (60±5) %	6
Ускоренные	(40±2) °С и не более 25 %	6

Если в условиях ускоренных испытаний в течение 6 месяцев хранения наблюдается «значительное изменение», не связанное с потерей воды, следует провести дополнительные испытания в промежуточных условиях хранения (описанных в п. 5.1.2.2.7.1 «Общий случай») с целью оценки влияния температуры 30 °С. Если в условиях ускоренных испытаний «значительное изменение» связано исключительно с потерей воды, нет необходимости проводить испытания при промежуточных условиях хранения. Однако необходимо представить данные, доказывающие, что в лекарственном средстве не происходит значительной потери воды в течение предлагаемого срока хранения при температуре 25 °С и относительной влажности 40 %.

Для упакованного в полупроницаемые контейнеры лекарственного средства после хранения в течение 3 месяцев при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 % «значительным изменением» считается потеря воды, составляющая 5 % от исходного содержания. Однако при соответствующем обосновании для небольших контейнеров (вместимостью 1 мл или менее) или для однодозовых лекарственных средств может быть приемлемой потеря воды, составляющая 5 % или более после хранения в течение 3 месяцев при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 %.

Альтернативой исследованию при стандартной относительной влажности (в условиях, рекомендованных в таблице 5.1.5) является проведение исследований стабильности при более высокой относительной влажности и определение с помощью расчетов потери воды при стандартной влажности. С этой целью экспериментальным путем определяют коэффициент проницаемости для системы контейнер/укупорочный элемент или, как показано в приведенном ниже примере, используют расчетный коэффициент степени потери воды во время испытания при двух различных значениях относительной влажности, но при одной и той же температуре. Коэффициент проницаемости для системы контейнер/укупорочный элемент может быть определен экспериментально с использованием условий «наихудшего случая» для исследуемого лекарственного средства (например, в ряду лекарственных средств с разной концентрацией одного и того же действующего вещества для испытаний выбирают лекарственный препарат с наименьшей концентрацией).

Пример определения потери воды

Для лекарственного средства с данной системой контейнер/укупорочный элемент, с контейнером данного размера и при данном объеме наполнения целесообразно определение потери воды при стандартной относительной влажности путем умножения степени потери воды (измеренной при альтернативной относительной влажности, но при такой же температуре) на коэффициент степени потери воды, который указан в таблице 5.1.6. При этом необходимо доказать линейность степени потери воды при альтернативной относительной влажности в течение периода хранения.

Например, при данной температуре 40 °С расчетной степенью потери воды в процессе хранения при относительной влажности не более 25 % является степень потери воды, измеренная при относительной влажности 75 %, умноженная на 3,0 – соответствующий коэффициент степени потери воды.

Можно использовать также обоснованные коэффициенты степени потери воды в условиях влажности, отличающихся от условий, приведенных в таблице 5.1.6.

Таблица 5.1.6

Альтернативная относительная влажность	Стандартная относительная влажность	Коэффициент степени потери воды
60 %	25 %	1,9
60 %	40 %	1,5
75 %	25 %	3,0

5.1.2.2.7.4 Лекарственные средства, предназначенные для хранения в холодильнике

Таблица 5.1.7

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	(5±3) °С	12
Ускоренные	(25±2) °С и (60±5) %	6

Если лекарственное средство упаковано в полупроницаемый контейнер, необходимо предоставить соответствующую информацию с целью оценки потери воды.

Данные, полученные для лекарственного средства при его хранении в холодильнике, следует оценивать в соответствии с указаниями, приведенными в п. 5.1.2.2.9 «Оценка данных», за исключением особых случаев, описанных ниже.

Если в условиях ускоренных испытаний в период с третьего по шестой месяц хранения наблюдается «значительное изменение», предлагаемый срок хранения должен быть основан на данных, полученных в реальном времени при хранении в условиях долгосрочных испытаний.

Если «значительное изменение» наблюдается в течение первых 3 месяцев при хранении в условиях ускоренных испытаний, следует представить материалы изучения воздействия кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке, например, при транспортировании и обращении. Такие материалы, если целесообразно, могут сопровождаться данными последующих испытаний единичной серии лекарственного средства в течение периода, который меньше 3 месяцев, но при большей, чем обычно, частоте проведения испытаний. Если «значительное изменение» наблюдается в течение первых 3 месяцев хранения, нет необходимости продолжать ускоренные испытания лекарственного средства в течение 6 месяцев.

5.1.2.2.7.5 Лекарственные средства, предназначенные для хранения в морозильной камере

Таблица 5.1.8

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долосрочные	–(20±5) °С	12

Для лекарственных средств, предназначенных для хранения в морозильной камере, срок хранения должен основываться на данных, полученных в реальном времени при хранении в условиях долгосрочных испытаний. Поскольку отсутствуют условия для ускоренных испытаний лекарственных средств, предназначенных для хранения в морозильной камере, следует провести испытания единичной серии при повышенной температуре (например, (5±3) °С или (25±2) °С) в течение подходящего

периода для того, чтобы изучить воздействие кратковременных отклонений от предлагаемых для размещения на этикетке условий хранения.

5.1.2.2.7.6 Лекарственные средства, предназначенные для хранения при температуре ниже –20 °С

Испытания лекарственных средств, предназначенных для хранения при температуре ниже –20 °С, следует проводить, обосновывая в каждом отдельном случае.

5.1.2.2.8 Обязательство продолжать испытания стабильности

Если имеющиеся на момент подачи заявки на регистрацию данные долгосрочных испытаний стабильности для исходных серий не охватывают предлагаемого срока хранения, следует взять обязательство продолжать исследования стабильности, чтобы точно установить срок хранения.

Если регистрационное досье содержит данные долгосрочных испытаний стабильности в отношении трех промышленных серий за период, равный предлагаемому сроку хранения, нет необходимости брать обязательство проводить дальнейшие испытания стабильности. В противном случае необходимо взять одно из следующих обязательств:

1) если регистрационное досье содержит результаты исследований стабильности как минимум для трех промышленных серий, необходимо взять обязательство о продолжении долгосрочных исследований в течение предлагаемого срока хранения, а также о проведении ускоренных исследований в течение 6 месяцев;

2) если регистрационное досье содержит данные исследования стабильности менее чем для трех промышленных серий, следует взять обязательство продолжать долгосрочные исследования в течение предлагаемого срока хранения и ускоренные испытания в течение 6 месяцев, а также провести долгосрочные исследования в течение предлагаемого срока хранения и ускоренные испытания в течение 6 месяцев дополнительного количества промышленных серий (чтобы общее число серий было не менее трех);

3) если регистрационное досье не содержит данные по стабильности промышленных серий, следует взять обязательство провести долгосрочные исследования стабильности первых трех промышленных серий в течение предлагаемого срока хранения, а также ускоренные исследования в течение 6 месяцев.

Протокол, используемый для долгосрочных исследований стабильности согласно данному обязательству, должен быть таким же, как и для исходных серий, если научно не обоснован иной подход.

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

5.1.2.2.9 Оценка данных

Необходимо систематизированно подходить к представлению и оценке информации о стабильности; эта информация должна включать (в зависимости от ситуации) результаты физических, химических, биологических и микробиологических испытаний, в том числе специфических характеристик лекарственной формы (например, скорости растворения лекарственных форм для орального применения).

Цель исследований стабильности состоит в том, чтобы на основании испытаний как минимум трех серий лекарственного средства установить срок хранения и сформулировать размещаемые на этикетке указания по хранению, применимые для всех серий, которые впоследствии будут произведены и упакованы при одинаковых условиях. Степень вариабельности отдельных серий обеспечивает уверенность в том, что произведенные в дальнейшем промышленные серии будут соответствовать спецификации в течение всего срока хранения.

Если данные таких испытаний свидетельствуют о настолько незначительном разложении и настолько низкой вариабельности, что уже при их рассмотрении очевидно, что требуемый срок хранения будет утвержден, то, как правило, нет необходимости в проведении формального статистического анализа; достаточно представить полное обоснование отсутствия такого анализа.

Если ожидается снижение количественной характеристики во времени, то к анализу данных приемлем подход, который состоит в определении времени, по истечении которого усредненная кривая разложения (при доверительной вероятности 95 %) пересекается с критерием приемлемости, установленным в спецификации. Если при анализе установлено, что вариабельность от серии к серии невелика, полезно объединять данные для одной общей оценки; это может быть сделано путем соответствующей статистической обработки наклонов линий регрессий и точек их пересечения с осью ординат для отдельных серий (например, значение *p* для уровня значимости отбраковки, превышающее 0,25). Если нецелесообразно объединять данные для нескольких серий, то общий срок хранения будет зависеть от минимального времени, в течение которого предполагается, что характеристики серии будут оставаться в рамках критериев приемлемости.

Характер взаимосвязи с разложением будет определять необходимость в преобразовании данных для анализа линейной регрессии. Как правило, взаимосвязь может быть представлена в виде линей-

ной, квадратичной или кубической функции на арифметической или логарифмической шкале. Чтобы проверить пригодность данных, полученных относительно каждой серии, и объединенных данных для серий (в зависимости от того, что целесообразно) для построения прямой или кривой разложения следует применять статистические методы.

При наличии соответствующего обоснования может быть проведена ограниченная экстраполяция полученных в реальном времени данных за пределы срока наблюдения для увеличения срока хранения на момент утверждения. Такое обоснование должно учитывать известные данные о механизме разложения, результаты ускоренных испытаний, пригодность математической модели, размер серии, наличие подтверждающих данных по стабильности и т.д. Однако при такой экстраполяции предполагается, что и далее (за рамками наблюдаемых данных) будет иметь место та же взаимосвязь с разложением.

При любой оценке следует учитывать не только количественное определение, но и уровни содержания продуктов разложения, а также другие подходящие характеристики. При необходимости следует уделить внимание проверке баланса масс, а также различных характеристик стабильности и разложения.

5.1.2.2.10 Указания/маркировка

Необходимо сформулировать указания для маркировки относительно условий хранения в соответствии с национальными/региональными требованиями. Эти указания должны основываться на оценке стабильности лекарственного средства. При необходимости должны быть предусмотрены специальные указания, в частности, для лекарственных средств, которые нельзя замораживать. Неприемлемо использование таких терминов, как «условия окружающей среды» или «комнатная температура».

Должна существовать прямая связь между указанием на этикетке и доказанной стабильностью лекарственного средства. На этикетке контейнера следует указывать дату истечения срока годности.

5.2 Испытания светостабильности новых действующих веществ и лекарственных средств

5.2.1 Общая информация

5.2.1.1 Для доказательства того, что воздействие света не приводит к недопустимым изменениям, следует оценить характеристики светостабильности, присущие новым действующим веществам и лекарственным средствам. Как правило, испытания светостабильности проводят на одной серии продукции, отобранной в соответствии с указаниями в пп. 5.1.2.1.3 и 5.1.2.2.3 «Выбор серий». При некоторых обстоятельствах такие исследования следует повторять, если были внесены определенные изменения (например, в состав, упаковку). Необходимость повторения таких исследований зависит от характеристик светостабильности, определенных на момент первой подачи заявки на регистрацию, и от типа внесенного изменения.

В настоящем подразделе, в первую очередь, рассматривается получение информации о светостабильности действующих веществ и соответствующих лекарственных средств, необходимой для составления регистрационных досье. Положения подраздела 5.2 не касаются светостабильности лекарственных средств в условиях их применения, а также таких заявок на регистрацию, на которые не распространяются положения подраздела 5.1. Могут быть использованы альтернативные подходы при условии, что представлено их научное обоснование.

Рекомендуется применять систематизированный подход к испытаниям светостабильности, который охватывает, при необходимости, такие исследования:

а) испытания действующего вещества;

б) испытания лекарственного средства без первичной упаковки;

в) испытания лекарственного средства в первичной упаковке (при необходимости);

г) испытания лекарственного средства в торговой упаковке (при необходимости).

Объем испытаний продукции необходимо установить, оценив, наблюдается или нет допустимое изменение по окончании испытания под воздействием света (см. рисунок 5.2.1). Допустимое изменение — это изменение в пределах, обоснованных заявителем.

Официальные требования относительно маркировки действующих веществ и лекарственных средств, неустойчивых к воздействию света, устанавливают в соответствующих нормативных документах.

5.2.1.2 **Источники света**

Для испытаний светостабильности могут использоваться описанные ниже источники света. Заявитель должен либо поддерживать соответствующий контроль температуры для сведения к минимуму влияния ее локальных изменений, либо при тех же условиях окружающей среды параллельно проводить контрольные испытания в темноте, если не обосновано иначе. Для вариантов 1 и 2 производитель лекарственного средства или заявитель может полагаться на спецификацию спектрального распределения, предоставленную производителем источника света.

Вариант 1

Любой источник, предназначенный для выработки света, подобный стандарту излучения D65/ID65, например, флуоресцентная лампа искусственного дневного света, излучающая в видимом и ультрафиолетовом диапазонах, ксеноновая или галогеновая лампы. D65 — это стандарт для наружного дневного освещения, признанный на международном уровне и определенный в стандарте ISO 10977. ID65 является эквивалентным стандартом для отраженного дневного освещения внутри помещения. Источник света, значительная часть излучения которого находится в области менее 320 нм, может быть оснащен соответствующим(и) фильтром(ами) для устранения этого излучения.

Вариант 2

При втором варианте один и тот же образец следует подвергнуть воздействию как лампы с холодной белой флуоресценцией, так и лампы с излучением в ближней ультрафиолетовой области.

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

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

5.2.1.3 **Методика**

При подтверждающих исследованиях образцы подвергают воздействию света при условии общей световой экспозиции не менее 1,2 млн лк · ч и энергетической экспозиции в ближней ультрафиолетовой области не менее 200 Вт · ч/м^2 так, чтобы можно было провести непосредственное сравнение действующего вещества и лекарственного средства.

Образцы могут подвергаться воздействию света со всех сторон при применении валидированной химической актинометрической системы, подтверждающей получение определенного воздействия света, или в течение соответствующего отрезка времени, если условия контролируют с помощью калиброванных радиометров/люксметров. Пример актинометрической методики приведен в п. 5.2.4 (см. также приложение В, [18]).

Если для оценки вклада термоиндуцированных изменений в общие наблюдаемые изменения используют защищенные от света контрольные образцы (например, образцы, завернутые в алюминиевую фольгу), то их следует размещать рядом с образцом, исследуемым на светостабильность.

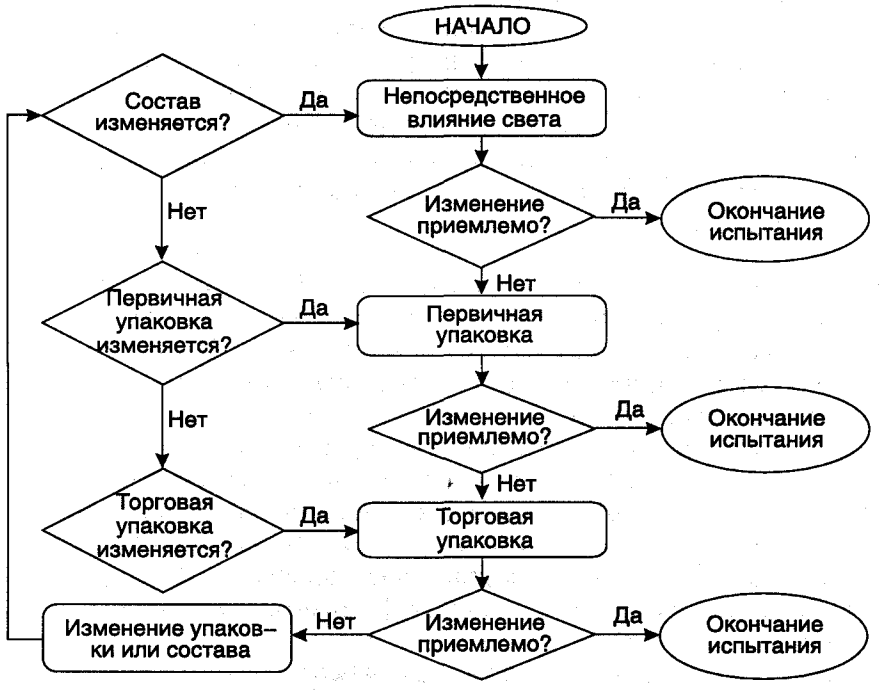

Рисунок 5.2.1 — Схема решений при испытаниях светостабильности лекарственных средств.

5.2.2 Действующее вещество (активный фармацевтический ингредиент)

Испытания светостабильности действующих веществ должны состоять из двух частей: исследований при принудительном разложении и подтверждающих исследований.

Целью испытаний при принудительном разложении является оценка общей светочувствительности вещества для разработки метода и/или выяснения пути разложения. Для валидации аналитических мето-

дик, применяемых при этих испытаниях, может быть использовано само действующее вещество и/или его простые растворы/суспензии. При проведении таких исследований образцы должны находиться в химически инертных и прозрачных контейнерах. Для исследований при принудительном разложении могут быть использованы разные условия воздействия света в зависимости от светочувствительности конкретного действующего вещества и интенсивности используемых источников света. С целью разработки и валидации методики целесообразно ограничить время воздействия света и завершить исследования, если наблюдается значительное разложение. Для светоустойчивых веществ исследования могут быть завершены после получения подходящего уровня воздействия. Планирование таких экспериментов осуществляется по усмотрению заявителя, но каждый используемый уровень воздействия должен быть обоснован.

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

Затем должны быть проведены подтверждающие исследования для получения информации, необходимой для обращения с продукцией, ее упаковки и маркировки (информацию по планированию таких исследований см. в пп. 5.2.1.3 «Методика» и 5.2.2.1 «Представление образцов»).

Как правило, на этапе разработки испытаниям подвергается только одна серия действующего вещества, а затем характеристики светостабильности должны быть подтверждены на одной серии, выбранной в соответствии с требованиями подраздела 5.1, если действующее вещество является явно устойчивым или неустойчивым к воздействию света. Если результаты подтверждающих исследований неоднозначны, то должны быть проведены испытания не менее чем на двух дополнительных сериях. Образцы должны быть выбраны в соответствии с требованиями подраздела 5.1.

5.2.2.1 **Представление образцов**

Следует гарантированно учесть физические характеристики испытуемых образцов; требуется принять необходимые меры, такие, как охлаждение и/или помещение образцов в герметичные контейнеры, чтобы свести к минимуму эффекты, обусловленные изменениями физического состояния, такими, как сублимация, испарение или плавление. Должны быть выбраны все меры предосторожности, чтобы свести к минимуму помехи, препятствующие воздействию света на испытуемые образцы. Следует учесть и оценить также возможные взаимодействия между образцами и любым материалом, используемым для контейнеров или для общей защиты образца, если они имеют отношение к проводимым испытаниям.

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

5.2.2.2 **Анализ образцов**

По окончании воздействия света необходимо исследовать образцы на наличие любых изменений физических свойств (например, внешнего вида, прозрачности или цвета раствора); следует также провести количественное определение и определение содержания продуктов разложения с помощью метода, соответствующим образом валидированного относительно тех продуктов, которые могут образоваться при фотохимическом разложении.

В случае образцов твердых действующих веществ отбор проб должен обеспечивать использование в отдельных испытаниях репрезентативных порций. Подобные соображения при отборе проб применяют и к другим веществам, которые могут быть неоднородными после воздействия света; для этого, например, проводят гомогенизацию всего образца. Анализ подвергнутых воздействию света образцов следует проводить одновременно с анализом всех защищенных образцов, которые были использованы в качестве средств контроля, находящихся в темноте (если они использовались при испытании).

5.2.2.3 **Оценка результатов**

Исследования при принудительном разложении должны быть спланированы таким образом, чтобы обеспечить необходимую информацию для разработки и валидации методов испытаний, используемых при подтверждающих исследованиях. Эти методы испытаний должны обеспечивать разделение и обнаружение продуктов фотолиза, появляющихся в ходе подтверждающих исследований. Оценивая результаты этих исследований важно осознавать, что они являются частью стрессовых испытаний и, следовательно, не предназначены для установления качественных и количественных пределов изменений.

Подтверждающие исследования должны определять меры предосторожности, требуемые при производстве или изготовлении лекарственного препарата, а также необходимость использования устой-

чивой к воздействию света упаковки. При оценке результатов подтверждающих исследований относительно того, является ли изменение вследствие воздействия света приемлемым, важно учитывать результаты других официальных исследований стабильности, чтобы гарантировать качество действующего вещества в обоснованных пределах во время его использования (см. подразделы 5.1 и 5.3–5.10 настоящего руководства и руководства ICH Q3A, Q3B и Q3C*).

5.2.3 Лекарственное средство

Как правило, исследования лекарственных средств следует проводить последовательно, начиная с испытаний образца, полностью находящегося под воздействием света, и переходя (при необходимости) к испытаниям лекарственного препарата в первичной упаковке, а затем в торговой упаковке. Испытания должны проводиться до тех пор, пока не будут получены результаты, доказывающие, что лекарственное средство адекватно защищено от воздействия света. Лекарственное средство следует подвергать воздействию света при условиях, описанных в п. 5.2.1.3.

Как правило, на этапе разработки испытаниям подвергается только одна серия лекарственного средства, а затем характеристики светостабильности должны быть подтверждены еще на одной серии, выбранной в соответствии с требованиями подраздела 5.1, если лекарственный препарат является явно устойчивым или неустойчивым к воздействию света. Если результаты подтверждающих исследований неоднозначны, то должны быть проведены испытания не менее чем еще на двух дополнительных сериях.

Если было показано, что первичная упаковка, такая, как алюминиевые тубы или банки, полностью непроницаема для света, испытания, как правило, следует проводить только относительно лекарственного средства, находящегося под прямым воздействием света.

Может быть целесообразным испытание определенных лекарственных средств, таких, как инфузионные растворы, кремы для применения в дерматологии и т.д., для подтверждения их светостабильности при применении. Объем такого испытания устанавливается по усмотрению заявителя; он должен зависеть от инструкций по применению и согласовываться с ними.

Используемые аналитические методики должны быть надлежащим образом валидированы.

5.2.3.1 **Представление образцов**

Следует гарантированно учесть физические характеристики испытуемых образцов; должны быть приняты необходимые меры, например, охлаждение и/или помещение образцов в герметичные контейнеры, чтобы свести к минимуму эффекты, обусловленные изменениями физического состояния, такими, как сублимация, испарение или плавление. Должны быть выбраны все меры предосторожности, чтобы свести к минимуму помехи, препятствующие облучению испытуемых образцов. Следует также учесть и оценить возможные взаимодействия между образцами и любым материалом, используемым для контейнеров или для общей защиты образца, если они имеют отношение к проводимым испытаниям.

Если это можно практически осуществить, то образцы лекарственного средства без первичной упаковки следует испытывать в таких же условиях, как и образцы действующего вещества. Образцы следует располагать так, чтобы обеспечить максимальную площадь для воздействия источника света. Например, таблетки, капсулы и т.п. должны быть разложены одним слоем.

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

Если необходимо испытать лекарственное средство в первичной или торговой упаковке, образцы следует помещать горизонтально или в поперечном направлении относительно источника света, чтобы обеспечить равномерное воздействие света на образцы. При испытании контейнеров большого объема (например, упаковок, впоследствии подлежащих разделению) может понадобиться некоторая корректировка условий испытаний.

5.2.3.2 **Анализ образцов**

После окончания воздействия света необходимо исследовать образцы на наличие любых изменений физических свойств (например, внешнего вида, прозрачности или цвета раствора, растворения/распадаемости для таких лекарственных форм, как таблетки, капсулы и т.п.); следует также провести количественное определение и определение содержания продуктов разложения с помощью метода, соответствующим образом валидированного относительно продуктов, которые могут образоваться при фотохимическом разложении.

В случае образцов порошков отбор проб должен обеспечивать использование в отдельных испытаниях репрезентативных порций. В случае твердых лекарственных форм для орального применения испытание следует проводить для подходящего количества образцов, например, для 20 таблеток или капсул. Подобные соображения при отборе проб применяют и к другим образцам, которые могут быть неоднородными после воздействия света; для этого, например, проводят гомогенизацию или растворение всего образца

** Рекомендуется пользоваться указанными документами. Они будут введены в действие в Украине с момента их принятия в установленном порядке.*

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

5.2.3.3 **Оценка результатов**

В зависимости от степени изменения может понадобиться специальная маркировка или упаковка, позволяющая ослабить воздействие света. При оценке результатов подтверждающих исследований относительно того, является ли изменение вследствие воздействия света приемлемым, важно учитывать результаты других официальных исследований стабильности, чтобы гарантировать качество лекарственного средства в соответствии со спецификацией в течение срока хранения (см. подразделы 5.1 и 5.3-5.10 настоящего руководства и руководства ICH Q3A, Q3B и Q3C*).

5.2.4 Хининовая химическая актинометрия

Ниже приведено подробное описание актинометрической методики для контроля воздействия света от флуоресцентной лампы, генерирующей излучение в ближней ультрафиолетовой области. Для других источников света/актинометрических систем может быть использован аналогичный подход, но каждая актинометрическая система должна быть откалибрована для используемого источника света.

Готовят массообъемным способом достаточное количество 2 % водного раствора хинина моногидрохлорида дигидрата (если необходимо, растворяют при нагревании).

Вариант 1

10 мл раствора помещают в бесцветную ампулу вместимостью 20 мл, герметично укупоривают и используют в качестве образца. Отдельно помещают 10 мл раствора в бесцветную ампулу вместимостью 20 мл (см. рис. 5.2.2), герметично укупоривают, заворачивают в алюминиевую фольгу для полной защиты от света и используют в качестве контрольного образца. Образец и контрольный образец подвергают воздействию источника света в течение заданного времени (часов). После прекращения воздействия источника света определяют оптическую плотность образца ($A_т$) и контрольного образца ($A_о$) при длине волны 400 нм. Рассчитывают разность показателей оптической плотности (А):

$$A = A_т - A_о.$$

Продолжительность воздействия света должна быть достаточной для обеспечения изменения оптической плотности не менее чем на 0,9.

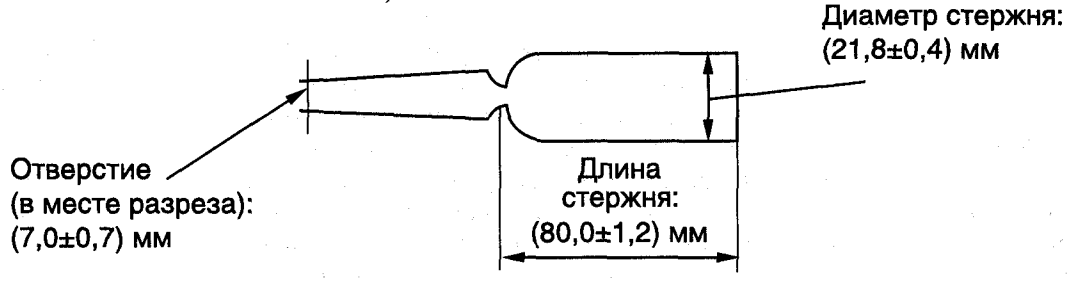

Рисунок 5.2.2 — Форма и размеры ампулы.

Вариант 2

Раствором заполняют кварцевую кювету с толщиной слоя 1 см и используют в качестве образца. Отдельно заполняют кварцевую кювету с толщиной слоя 1 см, заворачивают в алюминиевую фольгу для полной защиты от света и используют в качестве контрольного образца. Образец и контрольный образец подвергают воздействию источника света в течение заданного времени (часов). После прекращения воздействия источника света определяют оптическую плотность образца ($A_т$) и контрольного образца ($A_о$) при длине волны 400 нм. Рассчитывают разность показателей оптической плотности (А):

$$A = A_т - A_о.$$

Продолжительность воздействия света должна быть достаточной для обеспечения изменения оптической плотности не менее чем на 0,5.

Могут использоваться альтернативные формы упаковки при условии соответствующей валидации. Допускается использование альтернативных валидированных химических актинометров.

5.3 Испытания стабильности новых лекарственных форм

Новая лекарственная форма определяется как лекарственное средство, которое является другим видом фармацевтической продукции, но содержит те же действующие вещества, что и зарегистрированное в установленном порядке лекарственное средство, находящееся на рынке.

К таким видам фармацевтической продукции относят:

**Рекомендуется пользоваться указанными документами. Они будут введены в действие в Украине с момента их принятия в установленном порядке.*

а) лекарственные средства с иным путем введения (например, оральный в отличие от парентерального);

б) лекарственные средства с тем же путем введения, но в другой лекарственной форме (например, капсулы в отличие от таблеток, раствор в отличие от суспензии);

в) лекарственные средства с новыми особенными функциональными свойствами или системой доставки (например, таблетки с немедленным высвобождением в отличие от таблеток с модифицированным высвобождением).

Протоколы исследования стабильности новых лекарственных форм в принципе должны составляться с учетом положений подраздела 5.1. Однако на момент подачи заявки на регистрацию в определенных обоснованных случаях допускается сокращенный объем данных о стабильности (например, данные за 6 месяцев ускоренных и 6 месяцев долгосрочных исследований, проведение которых продолжается).

5.4 Испытания стабильности существующих действующих веществ и соответствующих лекарственных средств

5.4.1 Общая информация

5.4.1.1 **Цель**

Положения настоящего подраздела дополняют положения подраздела 5.1 и относятся к испытаниям стабильности существующих действующих веществ и содержащих их лекарственных средств. В настоящем подразделе под термином «существующее действующее вещество» понимают действующее вещество, которое было разрешено к применению в Украине в составе соответствующего лекарственного средства, зарегистрированного в установленном порядке.

Положения подраздела 5.4 распространяются на действующие вещества, полученные путем химического синтеза, и соответствующие лекарственные средства, на растительное сырье, на препараты из растительного сырья, предназначенные для производства готовых лекарственных средств, и на сами готовые лекарственные средства из растительного сырья. Положения настоящего подраздела не распространяются на радиоактивные лекарственные средства, биологические лекарственные средства, а также лекарственные препараты, полученные с помощью биотехнологии.

В настоящем подразделе приводятся примеры основных данных по стабильности для указанных действующих веществ и лекарственных средств. В то же время предусмотрена достаточная гибкость, позволяющая охватить множество различных практических ситуаций, обусловленных определенными научными взглядами и свойствами исследуемых веществ. При наличии научно обоснованных причин могут применяться и иные подходы.

5.4.1.2 **Область применения**

В подразделе 5.4 рассматривается информация о стабильности существующих действующих веществ и соответствующих лекарственных средств, которая должна быть представлена в регистрационных досье.

Относительно растительного сырья, препаратов из растительного сырья, предназначенных для производства готовых лекарственных средств, и готовых лекарственных средств из растительного сырья дополнительно следует руководствоваться разделом по стабильности документа «Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products»*.

5.4.1.3 **Общие принципы**

Цель испытаний стабильности — получение данных об изменении с течением времени качества действующего вещества или лекарственного средства под влиянием различных факторов окружающей среды, таких, как температура, влажность и свет, а также установление периодичности проведения повторных испытаний действующего вещества или срока хранения лекарственного средства и рекомендуемых условий хранения.

Выбор условий испытаний, установленных в настоящем подразделе, обусловлен положениями подраздела 5.1.

5.4.2 Руководящие указания

5.4.2.1 **Действующее вещество (активный фармацевтический ингредиент)**

5.4.2.1.1 Общая информация

Информация о стабильности действующего вещества является неотъемлемой частью систематизированного подхода к оценке стабильности.

Для действующих веществ, не описанных в официальных фармакопейных монографиях (монографиях ГФУ, Европейской Фармакопеи или другой соответствующей фармакопеи), требуются исследования стабильности.

Для действующих веществ, описанных в официальных фармакопейных монографиях (монографиях ГФУ, Европейской Фармакопеи или другой соответствующей фармакопеи), для которых указа-

---

** Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.*

ны продукты разложения и установлены соответствующие пределы их содержания, но не определен период до проведения повторных испытаний, приемлемы два варианта:

а) заявитель должен указать, что действующее вещество должно соответствовать фармакопейной монографии непосредственно перед производством лекарственного средства. В этом случае не требуется проведение исследований стабильности при условии, что доказана пригодность фармакопейной монографии для действующего вещества конкретного поставщика*;

б) заявитель должен установить период до проведения повторных испытаний на основании результатов долгосрочных исследований стабильности.

Что касается лекарственных средств из растительного сырья, то действующие вещества, включая растительное сырье и препараты из растительного сырья, которые используют как исходное сырье в производственном процессе, перед использованием (например, перед экстракцией) должны соответствовать спецификации.

5.4.2.1.2 Стрессовые испытания

Стрессовые испытания действующего вещества помогают идентифицировать возможные продукты разложения, что, в свою очередь, позволяет установить пути разложения и свойственную молекуле стабильность, а также валидировать применяемые аналитические методики относительно их пригодности для оценки стабильности.

Для действующего вещества можно применить следующие подходы:

а) если действующее вещество описано в официальной фармакопейной монографии (монографии ГФУ, Европейской Фармакопеи или другой соответствующей фармакопеи) и полностью соответствует установленным в ней критериям приемлемости, не требуется приводить данные о продуктах разложения, если они перечислены в соответствующих разделах этой монографии;

б) если действующие вещества не описаны в официальных фармакопейных монографиях, существуют два варианта:

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

Стрессовые испытания, по возможности, следует проводить на одной серии действующего вещества. Они должны включать исследование влияния на действующее вещество температуры при ее последовательных повышениях на 10 °С выше температуры ускоренных испытаний (например, 50 °С, 60 °С и т. д.) и влажности, если это целесообразно (например, относительной влажности 75 % и выше), а также окисления и фотолиза. Если действующее вещество находится в виде раствора или суспензии, в ходе испытаний следует также определить его способность к гидролизу в широком диапазоне pH. Неотъемлемой частью стрессовых испытаний должны быть испытания светостабильности. Стандартные условия испытаний светостабильности приведены в подразделе 5.2.

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

5.4.2.1.3 Выбор серий

Допустимы два варианта:

а) необходимо предоставить информацию о стабильности, основанную на результатах ускоренных и долгосрочных испытаний по меньшей мере двух промышленных серий, изготовленных с помощью такого же способа производства (того же пути синтеза) и процедуры, которые описаны в соответствующей части регистрационного досье. На момент подачи заявки на регистрацию продолжительность долгосрочных и ускоренных испытаний должна составлять как минимум 6 месяцев;

или

б) необходимо предоставить информацию о стабильности, основанную на результатах ускоренных и долгосрочных испытаний по меньшей мере трех опытно-промышленных серий, изготовленных с помощью такого же способа производства (того же пути синтеза) и процедуры, которые описаны в соответствующей части регистрационного досье. На момент подачи заявки продолжительность долгосрочных и ускоренных испытаний должна составлять как минимум 6 месяцев.

** См. руководство «Note for Guidance on Summary of Requirements for Active Substances in Part II of the Dossier». Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.*

5.4.2.1.4 Система контейнер/укупорочный элемент

Исследования стабильности следует проводить с использованием действующего вещества, упакованного с помощью системы контейнер/укупорочный элемент, которая идентична упаковке, предложенной для хранения и дистрибуции, или моделирует ее.

5.4.2.1.5 Спецификация

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

Критерии приемлемости — это числовые пределы, диапазоны и другие критерии для конкретных испытаний. Они должны включать верхние пределы содержания отдельных примесей и продуктов разложения, а также пределы их суммарного содержания, установленные исходя из соображений безопасности и/или эффективности. Для действующих веществ, описанных в официальных фармакопейных монографиях (монографиях ГФУ, Европейской Фармакопеи или другой соответствующей фармакопеи), испытания следует проводить согласно монографии или с помощью метода, который валидирован в сравнении с фармакопейным методом. Следует привести обоснование того, что все возможные примеси (примеси и продукты разложения, образующиеся в ходе процесса) достаточно контролируются.

В отношении спецификаций для растительного сырья, препаратов из растительного сырья и содержащих их готовых лекарственных средств следует руководствоваться документом «Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Drugs, Herbal Drugs Preparations and Herbal Medicinal Products»*.

5.4.2.1.6 Частота испытаний

При долгосрочных исследованиях частота испытаний должна быть достаточной для установления профиля стабильности действующего вещества. В условиях долгосрочного исследования частота испытаний, как правило, составляет каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года, а затем ежегодно в течение предложенного периода до проведения повторных испытаний.

При ускоренных исследованиях продолжительностью 6 месяцев для проведения испытаний рекомендуется минимум три точки контроля, включая контроль в начале и при завершении исследований (например, 0, 3 и 6 месяцев). Если в результате ускоренных исследований ожидается (на основании опыта разработки) «значительное изменение», необходимо расширить объем испытаний за счет введения дополнительного количества образцов в конечной точке контроля или введения в план исследования четвертой точки контроля.

Если из-за «значительного изменения» при ускоренных исследованиях потребовалось провести испытания при промежуточных условиях хранения, то в ходе таких исследований продолжительностью 12 месяцев рекомендуется как минимум четыре точки контроля, включая контроль в начале и при завершении исследований (например, 0, 6, 9 и 12 месяцев).

Для серий растительного сырья и препаратов из растительного сырья, относительно которых заявитель располагает данными по стабильности за определенный отрезок времени, при наличии обоснования частота испытаний может быть меньше.

5.4.2.1.7 Условия хранения

Как правило, оценку действующего вещества следует проводить в условиях хранения (с соответствующими допустимыми отклонениями), которые позволяют исследовать его термическую стабильность и, при необходимости, чувствительность к влаге. Выбранные условия исследований должны соответствовать условиям хранения, транспортирования и дальнейшего применения; продолжительность исследований должна быть достаточной, чтобы охватить все эти периоды.

На момент подачи заявки на регистрацию продолжительность долгосрочных испытаний для вариантов (а) и (б) должна составлять как минимум 6 месяцев; испытания следует продолжать в течение времени, достаточного для того, чтобы охватить предложенный период до проведения повторных испытаний. Дополнительные данные, собранные во время проведения экспертизы регистрационного досье, должны быть представлены в уполномоченные органы по их запросу. Данные ускоренных испытаний и, при необходимости, испытаний при промежуточных условиях хранения могут быть использованы для оценки влияния кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке (которые могут возникнуть, например, при транспортировании).

Условия хранения при долгосрочных и ускоренных испытаниях, а также промежуточные условия хранения для действующих веществ подробно описаны в таблицах 5.4.1–5.4.3. Условия, описанные в п. 5.4.2.1.7.1 «Общий случай» используют, если к действующему веществу не применяются условия,

---

** Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.*

описанные ниже в пп. 5.4.2.1.7.2, 5.4.2.1.7.3, 5.4.2.1.7.4. При наличии соответствующего обоснования могут быть применены другие условия хранения.

5.4.2.1.7.1 Общий случай

Таблица 5.4.1

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные [1]	(25±2) °С и (60±5) % или (30±2) °С и (65±5) %	6 (варианты а и б)
Промежуточные [2]	(30±2) °С и (65±5) %	6
Ускоренные [2]	(40±2) °С и (75±5) %	6

[1] Заявитель самостоятельно решает, проводить ли долгосрочные испытания при температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) % или при температуре (30±2) °С и относительной влажности (65±5) %. В последнем случае не требуется предоставление никаких дополнительных данных по стабильности при промежуточных условиях хранения.

[2] Для растительного сырья и препаратов из растительного сырья ускоренные испытания и испытания при промежуточных условиях могут не проводиться, если это будет обосновано заявителем, и если в маркировке четко указаны условия хранения при температуре ниже 25 °С.

Если в течение 6 месяцев при ускоренных испытаниях наблюдается «значительное изменение», необходимо провести дополнительные испытания при промежуточных условиях хранения и оценить результаты относительно критериев «значительного изменения». Если не обосновано иное, во время исследований при промежуточных условиях хранения следует проводить все испытания. Впервые представляемое регистрационное досье должно включать данные исследований как минимум в течение 6 месяцев (при общей продолжительности исследований при промежуточных условиях хранения 12 месяцев).

«Значительное изменение» для действующего вещества означает его несоответствие спецификации.

5.4.2.1.7.2 Действующие вещества, предназначенные для хранения в холодильнике

Таблица 5.4.2

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	(5±3) °С	6 (варианты а и б)
Промежуточные	(25±2) °С и (60±5) %	6

Оценку данных, полученных при хранении действующего вещества в холодильнике, следует проводить в соответствии с указаниями пункта 5.4.2.1.9 «Оценка данных» настоящего подраздела за исключением случаев, отдельно оговоренных ниже.

Если при ускоренных испытаниях в период с третьего по шестой месяц наблюдается «значительное изменение», предлагаемый период до проведения повторных испытаний должен основываться на данных долгосрочных испытаний, полученных в реальном времени.

Если при ускоренных испытаниях «значительное изменение» наблюдается в течение первых 3 месяцев, то следует всесторонне исследовать влияние кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке (которые могут возникнуть, например, при транспортировании или обработке). Это исследование можно подтвердить (если это целесообразно) дополнительными исследованиями одной серии действующего вещества в течение 3 месяцев, но с большей частотой проведения испытаний, чем обычно. Считается, что нет необходимости продолжать ускоренные испытания действующего вещества в течение 6 месяцев, если в течение первых 3 месяцев произошло «значительное изменение».

5.4.2.1.7.3 Действующие вещества, предназначенные для хранения в морозильной камере

Таблица 5.4.3

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	–(20±5) °С	6 (варианты а и б)

Для действующих веществ, которые предназначены для хранения в морозильной камере, период до проведения повторных испытаний устанавливают на основании данных долгосрочных испытаний, полученных в реальном времени. Поскольку отсутствуют условия для проведения ускоренных испытаний таких действующих веществ, необходимо провести исследование относительно одной серии при повышенной температуре (например, (5±3) °С или (25±2) °С) в течение соответствующего отрезка времени, чтобы учесть влияние кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке (например, при транспортировании действующих веществ или обращении с ними).

5.4.2.1.7.4 Действующие вещества, предназначенные для хранения при температуре ниже -20 °С

Испытания действующих веществ, предназначенных для хранения при температуре ниже -20 °С, следует проводить, обосновывая в каждом отдельном случае.

5.4.2.1.8 Обязательство продолжать испытания стабильности

Если полученные при долгосрочных испытаниях данные о стабильности для исходных серий не охватывают предложенный период до проведения повторных испытаний, то следует взять обязатель-

ство продолжать исследования стабильности, чтобы окончательно установить период до проведения повторных испытаний.

Если материалы заявки содержат данные долгосрочных испытаний стабильности как минимум для трех промышленных серий, которые охватывают предложенный период до проведения повторных испытаний, то обязательство продолжать исследования стабильности не требуется. В противном случае заявителю необходимо взять одно из следующих обязательств:

1) если регистрационное досье содержит данные исследований стабильности по меньшей мере для трех промышленных серий, то следует взять обязательство продолжать эти исследования в течение всего предлагаемого периода до проведения повторных испытаний;

2) если регистрационное досье содержит данные исследований стабильности менее чем для трех промышленных серий, то следует взять обязательство продолжать долгосрочные исследования в течение предлагаемого периода до проведения повторных испытаний и ввести в исследование дополнительные промышленные серии (чтобы общее количество серий составляло не менее трех);

3) если регистрационное досье не содержит данные о стабильности относительно промышленных серий, то следует взять обязательство провести долгосрочные испытания стабильности на первых трех промышленных сериях в течение предложенного периода до проведения повторных испытаний.

Протокол долгосрочного исследования стабильности, прилагаемый при взятии обязательства о дальнейшем испытании стабильности, должен быть таким же, как и для исходных серий, если научно не обоснован иной подход.

5.4.2.1.9 Оценка данных

Цель исследований стабильности состоит в том, чтобы установить период до проведения повторных испытаний, применимый для всех серий действующего вещества, которые впоследствии будут производиться при одинаковых условиях. Этот период устанавливают на основании испытаний как минимум двух или трех серий действующего вещества и оценки информации о стабильности (включающей, при необходимости, результаты физических, химических, биологических и микробиологических испытаний). Степень вариабельности отдельных серий обеспечивает уверенность в том, что произведенные впоследствии промышленные серии будут соответствовать спецификации в течение заданного периода до проведения повторных испытаний.

Данные могут свидетельствовать о таком незначительном разложении и такой небольшой вариабельности, что уже при их рассмотрении очевидно, что требуемый период до проведения повторных испытаний будет утвержден. В таких случаях, как правило, нет необходимости в формальном статистическом анализе; достаточно представить обоснование отсутствия такого анализа.

Если ожидается изменение количественной характеристики во времени, то приемлем подход, который состоит в определении времени, по истечении которого усредненная кривая разложения (при доверительной вероятности 95 %) пересекается с допустимым нижним пределом, установленным в спецификации. Если анализ показывает, что вариабельность от серии к серии невелика, полезно объединять данные для одной общей оценки. Это может быть сделано путем соответствующей статистической обработки наклонов линий регрессий и точек их пересечения с осью ординат для отдельных серий (например, значение p для уровня значимости отбраковки, превышающее 0,25). Если нецелесообразно объединять данные для нескольких серий, то общий период до проведения повторных испытаний будет зависеть от минимального времени, в течение которого, как предполагается, характеристики серии будут оставаться в рамках критериев приемлемости.

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

При наличии соответствующего обоснования может быть проведена ограниченная экстраполяция данных, полученных в реальном времени в условиях долгосрочных испытаний, за пределы срока наблюдения, чтобы увеличить период до проведения повторных испытаний на момент его утверждения. Такое обоснование должно учитывать сведения о механизме разложения, результаты ускоренных испытаний, пригодность математической модели, размер серии, наличие подтверждающих данных о стабильности и т.д. Однако при такой экстраполяции предполагается, что и далее (за рамками наблюдаемых данных) будет иметь место такая же взаимосвязь с разложением.

Примечание. Если полученные в реальном времени данные подтверждены результатами ускоренных или промежуточных испытаний стабильности, то может быть установлен период до проведения повторных испытаний/срок хранения, который превышает продолжительность исследований в реальном времени. Как правило, путем экстраполяции

допускается устанавливать период до проведения повторных испытаний/срок хранения, равный двойной продолжительности исследований в реальном времени. Однако нельзя увеличивать период до проведения повторных испытаний/срок хранения более чем на 12 месяцев сверх продолжительности исследований в реальном времени. При этом следует учитывать произошедшие изменения, вариабельность полученных данных, предлагаемые условия хранения и объем проведенного статистического анализа. Различные ситуации по этому вопросу представлены на схеме решений (см. рис. 5.4.1). Более подробная информация изложена в подразделе 5.6 настоящего руководства.

При любой оценке следует учитывать не только количественное определение, но и уровни содержания продуктов разложения, а также другие подходящие характеристики.

5.4.2.1.10 Указания/маркировка

При указании условий хранения (температура, свет, влажность) следует руководствоваться приложением А.

Неприемлемо использование таких терминов, как «условия окружающей среды» или «комнатная температура».

5.4.2.2 **Лекарственное средство**

5.4.2.2.1 Общая информация

Разработка официальной программы исследования стабильности для готового лекарственного средства должна основываться на знании поведения и свойств действующего вещества и лекарственной формы.

5.4.2.2.2 Испытания светостабильности

Испытания светостабильности (если они необходимы) должны быть проведены по меньшей мере для одной исходной серии готового лекарственного средства. Стандартные условия испытания светостабильности приведены в подразделе 5.2.

5.4.2.2.3 Выбор серий

На момент подачи заявки на регистрацию необходимо предоставить данные исследований стабильности для серий с таким же составом и в той же лекарственной форме, как и планируемый для размещения на рынке лекарственный препарат, а также в таких контейнерах с укупорочными элементами, в которых этот препарат поступит на рынок.

Допустимы два варианта:

а) относительно традиционных лекарственных форм (например, твердые лекарственные формы с немедленным высвобождением, растворы) и действующих веществ, о которых известно, что они стабильны*, допускается предоставление информации о стабильности по меньшей мере для двух опытно-промышленных серий;

б) относительно критических лекарственных форм или действующих веществ, о которых известно, что они нестабильны, необходимо предоставить информацию о стабильности для трех исходных серий. Две из трех серий должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными, третья серия может быть меньшей.

Технологический процесс, используемый для изготовления исходных серий, должен моделировать процесс производства промышленных серий; он должен обеспечивать получение лекарственного средства, имеющего такое же качество и соответствующего такой же спецификации, как и предназначенный для размещения на рынке лекарственный препарат. Если возможно, серии готового лекарственного средства должны быть изготовлены с использованием разных серий действующего вещества.

Исследования стабильности должны быть проведены отдельно для лекарственных средств с разной силой действия и с разным размером контейнера, за исключением тех случаев, когда применяют брэкетинг или построение матриц.

Может быть представлена и другая подтверждающая информация.

5.4.2.2.4 Система контейнер/укупорочный элемент

Испытания стабильности необходимо проводить относительно лекарственной формы в упаковке, предназначенной для размещения на рынке (включая, при необходимости, любую вторичную упаковку и этикетки для контейнеров). Любые испытания относительно лекарственного средства без первичной упаковки или находящегося в упаковке из иных упаковочных материалов могут составлять полезную часть стрессовых испытаний лекарственной формы или, соответственно, рассматриваться как дополнительная подтверждающая информация.

5.4.2.2.5 Спецификация

Исследования стабильности должны включать испытания таких характеристик готового лекарственного средства, которые подвержены изменениям при хранении и предположительно могут влиять на качество, безопасность и/или эффективность. Необходимо испытывать (в зависимости от конкретной ситуации) физические, химические, биологические и микробиологические свойства, определять содержание консервантов (например, антиоксидантов, антимикробных консервантов), а также проверять функцио-

** Действующее вещество считается стабильным, если оно соответствует спецификации, установленной заявителем, или официальной (фармакопейной) спецификации при хранении в течение 2 лет при температуре 25 °С и относительной влажности 60 % или при альтернативных условиях — при температуре 30 °С и относительной влажности 65 %, а также при хранении в течение 6 месяцев при температуре 40 °С и относительной влажности 75 %.*

нальные характеристики (например, для системы доставки дозы). Аналитические методики должны быть полностью валидированы; они должны позволять характеризовать стабильность. Необходимость проведения повторных испытаний и их объем будут зависеть от результатов валидационных исследований.

Критерии приемлемости в спецификации, применяемой в течение срока хранения, следует устанавливать на основании всей имеющейся информации о стабильности. Допускаются приемлемые и обоснованные отклонения критериев приемлемости в спецификации, применяемой в течение срока хранения, и в спецификации, применяемой при выпуске, основанные на оценке стабильности и наблюдаемых изменений при хранении. Любые различия между критериями приемлемости в этих двух спецификациях относительно содержания антимикробных консервантов должны сопровождаться обоснованной корреляцией химического состава и эффективности этих консервантов, доказанной на этапе фармацевтической разработки для окончательного состава (за исключением концентрации антимикробного консерванта) лекарственного средства, предназначенного для размещения на рынке. С целью проверки необходимо провести испытания стабильности одной исходной серии лекарственного средства относительно эффективности антимикробных консервантов (в дополнение к их количественному определению) в течение предлагаемого срока хранения независимо от того, имеются ли различия между критериями приемлемости относительно содержания антимикробного консерванта в спецификациях, применяемых при выпуске и в течение срока хранения.

5.4.2.2.6 Частота проведения испытаний

При долгосрочных исследованиях частота проведения испытаний должна быть достаточной для установления параметров стабильности лекарственного средства. При долгосрочных исследованиях, как правило, испытания следует проводить каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года и затем ежегодно в течение предлагаемого срока хранения.

При ускоренных исследованиях продолжительностью 6 месяцев рекомендуется проводить испытания не менее чем в трех точках контроля, включая контроль в начале и при завершении исследований (например, 0, 3 и 6 месяцев). Если предполагается (на основании опыта разработки), что при ускоренных испытаниях результаты могут вплотную приблизиться к критериям «значительного изменения», необходимо провести расширенные исследования путем увеличения количества образцов в последней точке контроля или включения четвертой точки контроля в план исследований.

Если в результате ускоренного исследования произошло «значительное изменение» и, как следствие, понадобилось проведение исследований при промежуточных условиях хранения, рекомендуется проводить испытания как минимум в четырех точках контроля, включая контроль в начале и при завершении исследований (например, 0, 6, 9 и 12 месяцев), при продолжительности исследования 12 месяцев. При соответствующем обосновании заявитель может снизить частоту испытаний для лекарственных средств из растительного сырья, если он располагает данными по стабильности серий за определенное время.

При соответствующем обосновании могут быть применены сокращенные планы исследования (то есть, построение матриц или брэкетинг), когда частота проведения испытаний уменьшена или не проводятся испытания комбинаций определенных критериев в полном объеме.

5.4.2.2.7 Условия хранения

Как правило, оценку лекарственного средства следует проводить в условиях хранения (с соответствующими допустимыми отклонениями), которые позволяют исследовать его термическую стабильность и, при необходимости, чувствительность к влаге или возможность потери растворителя. Выбранные условия исследований должны соответствовать условиям хранения, транспортирования и дальнейшего применения; продолжительность исследований должна быть достаточной, чтобы охватить все эти периоды.

При необходимости следует провести испытания стабильности лекарственного средства после его подготовки к применению или разведения, чтобы получить информацию для маркировки лекарственного препарата относительно подготовки к применению, условий хранения и периода использования после подготовки или разведения. Такие испытания относительно подготовленного к применению или разведенного лекарственного препарата должны быть проведены в начальный и конечный моменты предлагаемого периода его применения; эти исследования следует проводить на исходных сериях как часть официальных испытаний стабильности. Если на момент подачи заявки на регистрацию не имеется данных долгосрочных испытаний, охватывающих весь период срока хранения, должны быть представлены данные на момент истечения 6 месяцев или на последний момент времени, для которого имеются данные о стабильности. Как правило, эти испытания нет необходимости повторять на сериях, исследуемых в соответствии с обязательством о продолжении испытаний стабильности.

На момент подачи заявки на регистрацию продолжительность долгосрочных испытаний должна составлять как минимум 6 месяцев для варианта (а) или 12 месяцев для варианта (б); испытания следует продолжать в течение времени, достаточного для того, чтобы охватить предложенный срок хранения. Дополнительные данные, собранные во время проведения экспертизы регистрационного досье, должны быть представлены в уполномоченный орган по его запросу. Данные ускоренных испы-

таний и, при необходимости, испытаний при промежуточных условиях хранения могут быть использованы для оценки влияния кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке (такие отклонения могут возникнуть, например, при транспортировании).

Условия хранения при долгосрочных и ускоренных испытаниях, а также промежуточные условия хранения для лекарственных средств подробно описаны в таблицах 5.4.4, 5.4.5, 5.4.7 и 5.4.8. Условия, описанные в п. 5.4.2.2.7.1 «Общий случай» используют, если к лекарственному средству не применяются условия, описанные ниже в пп. 5.4.2.2.7.2, 5.4.2.2.7.3, 5.4.2.2.7.4, 5.4.2.2.7.5 и 5.4.2.2.7.6. При наличии соответствующего обоснования могут быть применены другие условия хранения.

5.4.2.2.7.1 Общий случай

Таблица 5.4.4

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные [1]	(25±2) °С и (60±5) % или (30±2) °С и (65±5) %	6 (вариант а) 12 (вариант б)
Промежуточные	(30±2) °С и (65±5) %	6
Ускоренные	(40±2) °С и (75±5) %	6

[1] Заявитель самостоятельно решает, проводить ли долгосрочные испытания при температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) % или при температуре (30±2) °С и относительной влажности (65±5) %. В последнем случае не требуется предоставление никаких дополнительных данных по стабильности при промежуточных условиях хранения.

Если в течение 6 месяцев при ускоренных испытаниях наблюдается «значительное изменение», необходимо провести дополнительные испытания при промежуточных условиях хранения и оценить результаты относительно критериев «значительного изменения». Впервые представляемое регистрационное досье должно включать данные исследований как минимум в течение 6 месяцев (при общей продолжительности исследований при промежуточных условиях хранения 12 месяцев).

Как правило, «значительное изменение» для лекарственного средства означает:

1) изменение количественного содержания на 5 % по сравнению с первоначальным; или несоответствие критериям приемлемости по силе действия при использовании биологических или иммунологических методик определения;

2) увеличение содержания любого продукта разложения свыше критерия приемлемости;

3) несоответствие критериям приемлемости относительно внешнего вида, физических свойств и функциональных характеристик (например, цвет, разделение фаз, способность к ресуспендированию, спекаемость, твердость, доставка дозы при одном нажатии клапана); однако в условиях ускоренных испытаний можно предполагать, что произойдут некоторые изменения физических свойств (например, размягчение суппозиториев, расплавление кремов);

кроме того, в зависимости от лекарственной формы:

4) несоответствие критериям приемлемости в отношении pH;

5) несоответствие критериям приемлемости относительно растворения для 12 единиц дозированного лекарственного средства.

5.4.2.2.7.2 Лекарственные средства, упакованные в герметичные контейнеры

Чувствительность к действию влаги или возможность потери растворителя не представляют проблемы для лекарственных средств, упакованных в герметичные контейнеры, которые обеспечивают постоянный барьер, препятствующий проникновению влаги или выходу растворителя. Таким образом, исследования стабильности для лекарственных средств, которые хранят в герметичных контейнерах, могут быть проведены в любых контролируемых условиях или в условиях влажности окружающей среды.

5.4.2.2.7.3 Лекарственные средства, упакованные в полупроницаемые контейнеры

Для содержащих воду лекарственных средств, упакованных в полупроницаемые контейнеры, в дополнение к исследованиям физической, химической, биологической и микробиологической стабильности необходимо проводить оценку возможной потери воды. Такую оценку следует проводить в описанных в таблице 5.4.5 условиях с низкой относительной влажностью. В конечном счете, необходимо доказать, что лекарственные средства, хранящиеся в полупроницаемых контейнерах, способны выдерживать условия низкой относительной влажности. Могут быть разработаны и другие сопоставимые подходы для неводных лекарственных средств, содержащих растворители.

Таблица 5.4.5

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	(25±2) °С и (40±5) % или (30±2) °С и (35±5) %	6 (вариант а) 12 (вариант б)
Промежуточные	(30±2) °С и (35±5) %	6
Ускоренные	(40±2) °С и не более 25 %	6

Если в условиях ускоренных испытаний в течение 6 месяцев хранения наблюдается «значительное изменение», не связанное с потерей воды, следует провести дополнительные испытания в промежуточных условиях хранения (в условиях, описанных в п. 5.4.2.2.7.1 «Общий случай») с целью оценки влияния температуры 30 °С. Если в условиях ускоренных испытаний «значительное изменение» связано исключительно с потерей воды, нет необходимости проводить испытания при промежуточных условиях хранения. Однако необходимо представить данные, доказывающие, что в лекарственном средстве не происходит значительной потери воды в течение предлагаемого срока годности при его хранении при температуре 25 °С и относительной влажности 40 %.

Для упакованного в полупроницаемые контейнеры лекарственного средства после хранения в течение 3 месяцев при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 % «значительным изменением» считается потеря воды, составляющая 5 % от первоначального содержания. Однако при соответствующем обосновании для небольших контейнеров (вместимостью 1 мл или менее) или для однодозовых лекарственных препаратов может быть приемлемой потеря воды, составляющая 5 % или более после хранения в течение 3 месяцев при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 %.

Альтернативой исследованию при стандартной относительной влажности (в условиях, рекомендованных в таблице 5.4.5) является проведение исследований стабильности при более высокой относительной влажности и определение с помощью расчетов потери воды при стандартной влажности. Для этого экспериментальным путем определяют коэффициент проницаемости для системы контейнер/укупорочный элемент или, как показано в приведенном ниже примере, используют расчетный коэффициент степени потери воды во время испытания при двух различных значениях относительной влажности, но при одной и той же температуре. Коэффициент проницаемости для системы контейнер/укупорочный элемент может быть определен экспериментально с использованием условий «наихудшего случая» для исследуемого лекарственного средства (например, в ряду лекарственных средств с разной концентрацией одного и того же действующего вещества для испытаний выбирают лекарственный препарат с наименьшей концентрацией).

Пример определения потери воды

Для лекарственного средства с данной системой контейнер/укупорочный элемент, с контейнером данного размера и при данном объеме наполнения целесообразно определение потери воды при стандартной относительной влажности путем умножения степени потери воды (измеренной при альтернативной относительной влажности, но при такой же температуре) на коэффициент степени потери воды, который указан в таблице 5.4.6. При этом необходимо доказать линейность степени потери воды при альтернативной относительной влажности в течение периода хранения.

Таблица 5.4.6

Температура и стандартная относительная влажность	Общие условия испытаний (температура и относительная влажность)	Коэффициент степени потери воды при данной температуре
25 °С и 25 %	25 °С и 60 %	1,9 = (100 – 25) : (100 – 60)
25 °С и 40 %	25 °С и 60 %	1,5 = (100 – 40) : (100 – 60)
40 °С и 25 %	40 °С и 75 %	3,0 = (100 – 25) : (100 – 75)

Например, при данной температуре 40 °С расчетной степенью потери воды в процессе хранения при относительной влажности не более 25 % является степень потери воды, измеренная при относительной влажности 75 %, умноженная на 3,0 — соответствующий коэффициент степени потери воды.

Можно использовать также обоснованные коэффициенты степени потери воды в условиях влажности, отличающихся от условий, приведенных в таблице 5.4.6.

5.4.2.2.7.4 Лекарственные средства, предназначенные для хранения в холодильнике

Таблица 5.4.7

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	(5±3) °С	6 (вариант а) 12 (вариант б)
Ускоренные	(25±2) °С и (60±5) %	6

Если лекарственное средство упаковано в полупроницаемый контейнер, необходимо предоставить соответствующую информацию в целях оценки потери воды.

Данные, полученные для лекарственного средства при его хранении в холодильнике, следует оценивать в соответствии с указаниями, приведенными в п. 5.4.2.2.9 «Оценка данных», за исключением описанных ниже особых случаев.

Если при ускоренных испытаниях в период с третьего по шестой месяц хранения наблюдается «значительное изменение», предлагаемый срок хранения должен основываться на данных, полученных в реальном времени при хранении в условиях долгосрочных испытаний.

Если «значительное изменение» наблюдается в течение первых 3 месяцев при ускоренных испытаниях, следует представить материалы о воздействии кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке, например, при транспортировании и обращении. Такие материалы, если целесообразно, могут сопровождаться данными последующих испытаний единичной серии лекарственного средства в течение периода менее 3 месяцев, но при большей, чем обычно, частоте проведения испытаний. Если «значительное изменение» наблюдается в течение первых 3 месяцев хранения, нет необходимости продолжать ускоренные испытания лекарственного средства в течение 6 месяцев.

5.4.2.2.7.5 Лекарственные средства, предназначенные для хранения в морозильной камере

Таблица 5.4.8

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	–(20±5) °С	6 (вариант а) 12 (вариант б)

Для лекарственных средств, предназначенных для хранения в морозильной камере, срок хранения должен основываться на данных, полученных в реальном времени при хранении в условиях долгосрочных испытаний. Поскольку отсутствуют условия ускоренных испытаний для лекарственных средств, предназначенных для хранения в морозильной камере, следует провести испытание на единичной серии при повышенной температуре (например, (5±3) °С или (25±2) °С) в течение подходящего периода времени; это необходимо, чтобы изучить воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, предлагаемых для размещения на этикетке.

5.4.2.2.7.6 Лекарственные средства, предназначенные для хранения при температуре ниже –20 °С

Испытания лекарственных средств, предназначенных для хранения при температуре ниже –20 °С, следует проводить, обосновывая в каждом отдельном случае.

5.4.2.2.8 Обязательство продолжать испытания стабильности

Если имеющиеся на момент подачи заявки на регистрацию данные долгосрочных испытаний стабильности для исходных серий не охватывают предлагаемого срока хранения, следует взять обязательство продолжать исследования стабильности, чтобы точно установить срок хранения.

Если регистрационное досье включает данные долгосрочных испытаний стабильности в отношении трех промышленных серий за период, равный предлагаемому сроку хранения, нет необходимости брать обязательство проводить дальнейшие испытания стабильности. В противном случае следует взять одно из таких обязательств:

1) если в регистрационном досье имеются данные исследований стабильности как минимум для трех промышленных серий, необходимо взять обязательство о продолжении долгосрочных исследований в течение предлагаемого срока хранения, а также о проведении ускоренных исследований в течение 6 месяцев;

2) если в регистрационном досье имеются данные исследования стабильности менее чем для трех промышленных серий, следует взять обязательство продолжать долгосрочные исследования в течение предлагаемого срока хранения и ускоренные испытания в течение 6 месяцев, а также обязательство провести долгосрочные исследования в течение предлагаемого срока хранения и ускоренные испытания в течение 6 месяцев дополнительного количества промышленных серий (чтобы общее число серий было не менее трех);

3) если в регистрационном досье нет данных о стабильности промышленных серий, следует взять обязательство провести долгосрочные исследования стабильности первых трех промышленных серий в течение предлагаемого срока хранения, а также ускоренные исследования в течение 6 месяцев.

Протокол, используемый для долгосрочных исследований стабильности согласно данному обязательству, должен быть таким же, как и для исходных серий, если научно не обоснован иной подход.

Если для исходных серий вследствие «значительного изменения» при ускоренных исследованиях стабильности понадобилось проведение испытаний при промежуточных условиях хранения, то испытания стабильности серий, исследуемых согласно взятому обязательству, могут быть проведены либо в промежуточных, либо в ускоренных условиях хранения. Однако если при ускоренных исследованиях стабильности серий, подвергаемых испытаниям в соответствии со взятым обязательством, наблюдается «значительное изменение», следует также провести исследования при промежуточных условиях хранения.

5.4.2.2.9 Оценка данных

Необходимо применять систематизированный подход к представлению и оценке информации о стабильности; эта информация должна включать (в зависимости от ситуации) результаты физических, химических, биологических и микробиологических испытаний, в том числе специфических характеристик лекарственной формы (например, скорости растворения твердых лекарственных форм для орального применения).

Цель исследований стабильности состоит в том, чтобы на основании испытаний как минимум двух или трех серий лекарственного средства установить срок хранения и сформулировать размещаемые на этикетке указания по хранению, применимые для всех серий, которые будут впоследствии произведены и упакованы при одинаковых условиях. Степень вариабельности отдельных серий обеспечивает уверенность в том, что произведенные впоследствии промышленные серии будут соответствовать спецификации в течение всего срока хранения.

Если данные таких испытаний свидетельствуют о настолько незначительном разложении и настолько низкой вариабельности, что уже при их рассмотрении очевидно, что требуемый срок хранения будет утвержден, то, как правило, нет необходимости в проведении формального статистического анализа; достаточно представить полное обоснование отсутствия такого анализа.

Если ожидается снижение количественной характеристики во времени, то к анализу данных приемлем подход, который состоит в определении времени, по истечении которого усредненная кривая разложения (при доверительной вероятности 95 %) пересекается с критерием приемлемости, установленным в спецификации. Если анализ показывает, что вариабельность от серии к серии невелика, полезно объединять данные для одной общей оценки; это может быть сделано путем соответствующей статистической обработки наклонов линий регрессий и точек их пересечения с осью ординат для отдельных серий (например, значение *p* для уровня значимости отбраковки, превышающее 0,25). Если нецелесообразно объединять данные для нескольких серий, то единый срок хранения будет зависеть от минимального времени, в течение которого предполагается, что характеристики серии будут оставаться в рамках критериев приемлемости.

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

При наличии соответствующего обоснования может быть проведена ограниченная экстраполяция полученных в реальном времени данных за пределы срока наблюдения для увеличения срока хранения на момент утверждения. Такое обоснование должно учитывать известные данные о механизме разложения, результаты ускоренных испытаний, пригодность математической модели, размер серии, наличие подтверждающих данных по стабильности и т.д. Однако при такой экстраполяции предполагается, что и далее (за рамками наблюдаемых данных) будет иметь место та же взаимосвязь с разложением.

Примечание. Если полученные в реальном времени данные подтверждены результатами ускоренных или промежуточных испытаний стабильности, то может быть установлен период до проведения повторных испытаний/срок хранения, который превышает продолжительность исследований в реальном времени. Как правило, путем экстраполяции допускается устанавливать период до проведения повторных испытаний/срок хранения, равный двойной продолжительности исследований в реальном времени. Однако нельзя увеличивать период до проведения повторных испытаний/срок хранения более чем на 12 месяцев сверх продолжительности исследований в реальном времени. При этом следует учитывать произошедшие изменения, вариабельность полученных данных, предлагаемые условия хранения и объем проведенного статистического анализа. Различные ситуации по этому вопросу представлены на схеме решений (см. рис. 5.4.1). Более подробная информация изложена в подразделе 5.6 настоящего руководства.

При любой оценке следует учитывать не только количественное определение, но и уровни содержания продуктов разложения, а также другие подходящие характеристики. При необходимости следует уделить внимание проверке баланса масс, а также различных характеристик стабильности и разложения.

5.4.2.2.10 Указания/маркировка

При указании условий хранения (температура, свет, влажность) следует руководствоваться приложением А.

Неприемлемо использование таких терминов, как «условия окружающей среды» или «комнатная температура».

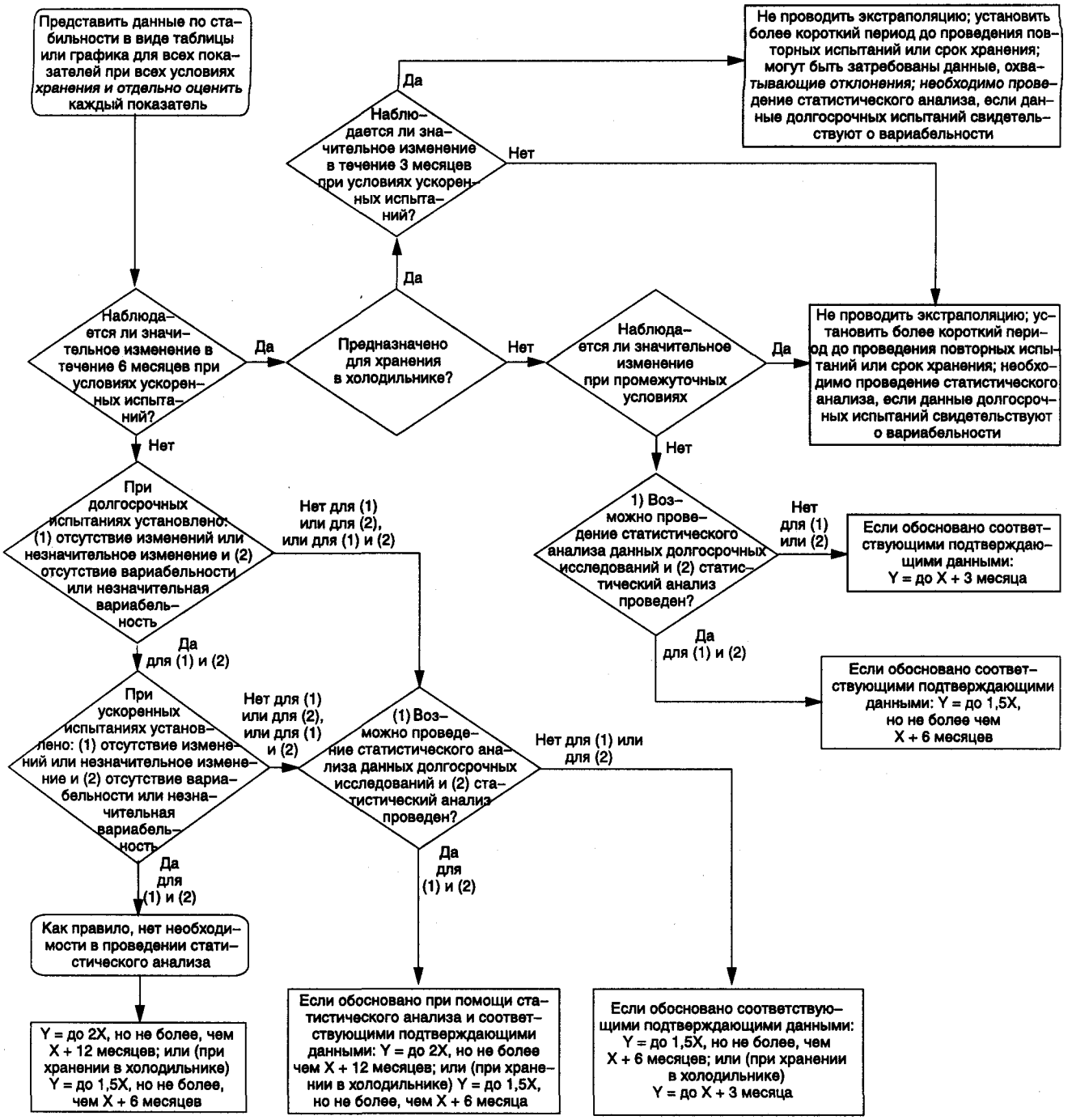

Рисунок 5.4.1 — Схема решений при оценке данных для установления периода до повторных испытаний или срока хранения действующих веществ или лекарственных средств (за исключением лекарственных препаратов, предназначенных для хранения в морозильной камере), где: Y — предложенный период до проведения повторных испытаний или срок хранения; X — продолжительность долгосрочных испытаний, для которых имеются данные.

5.5 Планы испытаний стабильности действующих веществ и лекарственных средств: брэкетинг и построение матриц

5.5.1 Общие сведения

В настоящем подразделе содержатся рекомендации по применению брэкетинга и построения матриц для исследований стабильности, проводимых в соответствии с принципами, изложенными в подразделе 5.1.

В подразделе 5.1 указано, что при наличии обоснования для испытаний стабильности новых действующих веществ и лекарственных средств можно применять построение матриц и брэкетинг, но дополнительных указаний по этому вопросу не представлено.

Настоящий подраздел представляет собой руководство по составлению планов исследований стабильности, включающих брэкетинг и построение матриц. В нем определены специальные принципы относительно случаев, когда можно применять брэкетинг или построение матриц. Выборочные примеры планов носят иллюстративный характер и не должны рассматриваться как единственно возможные или наиболее подходящие для всех случаев.

5.5.2 Руководящие указания

5.5.2.1 **Общие принципы**

План полных исследований предусматривает испытания образцов по каждому из предусмотренных показателей в каждой точке контроля. План сокращенных исследований предусматривает испытания образцов по каждому из предусмотренных показателей не в каждой точке контроля. План сокращенных исследований может быть подходящей альтернативой плану полных исследований, если используется многофакторное планирование. Любой план сокращенных исследований должен позволять адекватно прогнозировать период до проведения повторных испытаний или срок хранения. Перед обоснованием плана сокращенных исследований необходимо оценить и подтвердить определенные предположения. Следует учесть потенциальный риск — установить меньший период до проведения повторных испытаний или срок хранения, чем они могли бы быть установлены при проведении полных исследований, вследствие меньшего количества собранных данных.

Во время испытаний по плану сокращенных исследований может быть рассмотрена возможность перехода к плану полных исследований или к плану менее сокращенных исследований, если приведено соответствующее обоснование и соблюдены принципы составления планов полных и сокращенных исследований. Однако при применении статистического анализа следует внести надлежащие корректировки, чтобы учесть увеличение размера выборки в результате такого перехода. Как только происходит изменение плана исследований стабильности, в оставшихся точках контроля необходимо проводить испытания по плану полных или менее сокращенных исследований.

5.5.2.2 **Применимость планов сокращенных исследований**

Планы сокращенных исследований могут применяться при официальных исследованиях стабильности большинства типов лекарственных средств, хотя для некоторых сложных систем доставки лекарственного средства с большим количеством потенциальных взаимодействий «лекарство — устройство доставки» должно быть представлено дополнительное обоснование. При исследованиях действующих веществ построение матриц имеет ограниченную пользу, а брэкетинг вообще не применим.

Использование брэкетинга или построения матриц зависит от обстоятельств, которые подробно рассмотрены ниже. Применение любого плана сокращенных исследований должно быть обосновано. В определенных случаях достаточным обоснованием являются условия, описанные в настоящем руководстве, в то время как в других случаях должно быть приведено дополнительное обоснование. Вид и уровень обоснования в каждом из этих случаев будут зависеть от имеющихся дополнительных данных, подтверждающих стабильность. Если применяется план, включающий построение матриц, следует учесть вариабельность данных и стабильность лекарственного препарата, установленную при помощи таких дополнительных данных.

Брэкетинг и построение матриц — это планы сокращенных исследований, основанные на разных принципах. Следовательно, применению брэкетинга или построению матриц должны предшествовать серьезный анализ и научное обоснование.

5.5.2.3 **Брэкетинг**

Брэкетинг (согласно определению, приведенному в разделе 3) предусматривает составление плана исследований стабильности таким образом, что испытывают образцы только с предельными значениями определенных показателей в ряду (например, силы действия, размера упаковки и/или наполнения) во всех тех точках контроля, что и при проведении полных исследований. План предполагает, что стабильность образцов с промежуточными значениями показателей в ряду отождествляется со стабильностью образцов с предельными значениями.

Применение плана, предусматривающего брэкетинг, считается нецелесообразным, если нельзя показать, что значения силы действия или размеры упаковки и/или объемы наполнения, выбранные для испытаний, являются действительно предельными.

5.5.2.3.1 Критерии брэкетинга

Критерии брэкетинга — это переменные факторы (например, сила действия, размер упаковки и/или объем наполнения), влияние которых на стабильность лекарственного средства должно быть оценено согласно плану исследований.

5.5.2.3.1.1 Сила действия

Брэкетинг может применяться при исследованиях лекарственных средств с разной силой действия, но имеющих одинаковый или очень сходный состав. Примерами могут служить (1) капсулы с разной силой действия, изготовленные путем заполнения оболочек одной и той же смесью порошков, но

содержимое которых имеет разную массу, (2) таблетки с разной силой действия, изготовленные путем прессования разных количеств одного и того же гранулята, и (3) растворы для орального применения с разной силой действия, состав которых незначительно отличается только использованными вспомогательными веществами (например, красителями, корригентами вкуса) и др.

При наличии обоснования брэкетинг можно применять при исследованиях лекарственных средств с разной силой действия, в составе которых изменяется относительное количество действующего вещества и вспомогательных веществ. Такое обоснование может включать демонстрацию сравнимых профилей стабильности, полученных для серий лекарственного препарата с разными значениями силы действия, которые использовали для клинических испытаний и при фармацевтической разработке.

Как правило, брэкетинг не следует применять в случае использования разных вспомогательных веществ в лекарственных средствах с разной силой действия.

5.5.2.3.1.2 Размеры системы контейнер/укупорочный элемент и/или объемы наполнения

Брэкетинг можно применять при исследованиях, в которых испытания проводятся для одной и той же системы контейнер/укупорочный элемент, при условии: если один критерий (размер контейнера или объем наполнения) варьирует, то второй остается неизменным. Однако если рассматривается вопрос применения брэкетинга, когда и размер контейнера, и объем наполнения варьируют, то нельзя утверждать, что максимальный и минимальный размеры контейнера являются предельными значениями критерия для всех конфигураций упаковки. Необходимо позаботиться, чтобы предельные значения критериев были выбраны путем сравнения различных характеристик системы контейнер/укупорочный элемент, которые могут оказать влияние на стабильность лекарственного средства. К таким характеристикам в зависимости от ситуации относятся: толщина стенок контейнера, геометрия укупорочного элемента, отношение площади поверхности к объему, отношение свободного пространства к объему, проницаемость для водяных паров или кислорода в расчете на единицу лекарственной формы или на объем наполнения единицы продукции.

При наличии обоснования брэкетинг может применяться при исследованиях лекарственных средств с одинаковой упаковкой, но разными укупорочными элементами. Обоснование может заключаться в рассмотрении относительной проницаемости систем контейнер/укупорочный элемент, которые подлежат брэкетингу.

5.5.2.3.2 Анализ плана и потенциальные риски

Если после начала исследований лекарственное средство с одним из предельных значений критерия больше не планируется для размещения на рынке, исследования по плану продолжают, чтобы подтвердить стабильность лекарственных средств с промежуточными значениями этого критерия. Следует взять обязательство продолжать исследования стабильности относительно зарегистрированных лекарственных средств с предельными значениями этого критерия.

До начала исследований по плану, предусматривающему брэкетинг, следует оценить, какие последствия это будет иметь для установления периода до проведения повторных испытаний или срока хранения. Если будет установлено, что стабильность лекарственных средств с предельными значениями критерия различна, то лекарственные средства с промежуточными значениями критерия следует считать не стабильнее, чем наименее стабильное лекарственное средство с предельным значением критерия. То есть, срок хранения для лекарственных средств с промежуточными значениями критерия не должен превышать срок хранения наименее стабильного лекарственного средства с предельным значением критерия.

5.5.2.3.3 Пример плана

В таблице 5.5.1 приведен пример плана, предусматривающего брэкетинг. Он касается лекарственного средства с тремя значениями силы действия (50, 75 и 100 мг) и контейнерами трех размеров (15, 100 и 500 мл). В данном примере должно быть показано, что контейнеры из полиэтилена высокой плотности вместимостью 15 мл и 500 мл действительно представляют предельные значения критерия. Серии для каждой выбранной комбинации должны пройти испытания в каждой точке контроля, как предусмотрено в плане полных исследований.

Таблица 5.5.1 — Пример плана, предусматривающего брэкетинг

Сила действия		50 мг			75 мг			100 мг		
Серия		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Размер контейнера	15 мл	Т	Т	Т				Т	Т	Т
	100 мл									
	500 мл	Т	Т	Т				Т	Т	Т

Т — образец, подлежащий испытаниям

5.5.2.4 **Построение матриц**

Построение матриц (согласно определению, приведенному в разделе 3) — это разработка плана исследований стабильности таким образом, что в определенной точке контроля отбирают и испытывают только часть общего количества возможных образцов для всех комбинаций значений критериев. В следующей точке контроля следует испытывать другой комплект образцов из общего количества для всех комбинаций значений критериев. План предполагает, что стабильность испытанных образцов отождествляется со стабильностью всех образцов в данный момент времени. Должны быть указаны отличия в образцах для одного и того же лекарственного средства, например, отличия, связанные с разными сериями, разной силой действия, разным размером системы контейнер/укупорочный элемент одинакового типа и, возможно, в некоторых случаях с разными системами контейнер/укупорочный элемент.

Если стабильность лекарственного средства зависит от вторичной упаковки, то можно строить матрицы параллельно для всех систем упаковки.

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

5.5.2.4.1 Факторы плана

Планы, предусматривающие построение матриц, могут применяться при исследованиях лекарственных средств с разной силой действия, но одинаковым или очень сходным составом. Примерами могут служить (1) капсулы с разной силой действия, изготовленные путем заполнения оболочек одной и той же смесью порошков, но содержимое которых имеет разную массу, (2) таблетки с разной силой действия, изготовленные путем прессования разных количеств одного и того же гранулята, и (3) растворы для орального применения с разной силой действия, состав которых незначительно отличается только использованными вспомогательными веществами (например, красителями, корригентами вкуса) и др.

Другими примерами факторов плана, по которым могут быть построены матрицы, являются различные серии лекарственного средства, изготовленные с использованием одного и того же процесса и оборудования, а также разные размеры контейнеров и/или разный объем наполнения для одной и той же системы контейнер/укупорочный элемент.

При наличии обоснования планы, предусматривающие построение матриц, могут применяться, например, при исследованиях лекарственных средств с различной силой действия, в составе которых либо изменяется относительное количество действующего и вспомогательных веществ либо используются разные вспомогательные вещества, а также лекарственных средств с различной силой действия, которые упакованы с использованием разных систем контейнер/укупорочный элемент. Как правило, обоснование должно базироваться на дополнительных данных, подтверждающих стабильность. Например, если матрицы строят относительно двух различных укупорочных элементов или систем контейнер/укупорочный элемент, с помощью подтверждающих стабильность дополнительных данных необходимо представить значения относительного уровня переноса влаги или доказать одинаковое защитное действие от влияния света. В качестве альтернативы могут быть представлены подтверждающие данные, свидетельствующие об отсутствии влияния на лекарственное средство кислорода, влаги или света.

5.5.2.4.2 Анализ плана

План, предусматривающий построение матриц, насколько возможно должен быть сбалансирован таким образом, чтобы испытания образцов для любой комбинации факторов были проведены в одинаковом объеме в течение всей установленной продолжительности исследования и в конечной временной точке контроля перед подачей заявки на регистрацию. Однако поскольку проводить полный комплекс испытаний рекомендуется только в определенных временных точках контроля (как описано ниже), может быть трудно достичь полного сбалансирования в плане, который предусматривает построение матриц относительно временных точек контроля.

При использовании плана, предусматривающего построение матриц относительно временных точек контроля, следует предусмотреть, чтобы в начальной и конечной точках контроля были испытаны образцы, соответствующие всем комбинациям выбранных факторов, а в промежуточных точках контроля были испытаны образцы только с определенными наборами выбранных комбинаций факторов. Если на момент представления регистрационного досье отсутствуют данные полных долгосрочных испытаний в течение предложенного срока хранения, то перед его подачей образцы со всеми комбинациями факторов, таких как серия, сила действия, размер контейнера и объем наполнения (наряду с другими показателями), должны быть испытаны на момент истечения срока 12 месяцев или на последний момент времени. Кроме того, для образцов каждой выбранной комбинации факторов должны быть представлены данные, полученные при испытаниях как минимум в трех точках контроля на протяжении первых 12 месяцев исследования, включая контроль в начале испытаний. При построении матриц для ускоренных исследований или

исследований при промежуточных условиях хранения необходимо гарантировать проведение испытаний для образцов всех выбранных комбинаций факторов как минимум в трех точках контроля, включая контроль в начале и при завершении исследований.

Если применяется матрица факторного планирования, и лекарственное средство с одним из значений силы действия или с одним из размеров контейнера и/или объемов наполнения больше не планируется для размещения на рынке, то испытания стабильности относительно лекарственного средства с такой силой действия, размером контейнера и/или объемом наполнения могут быть продолжены. Полученные данные могут использоваться для подтверждения стабильности лекарственного средства с другими значениями силы действия или размерами контейнера и/или другим объемом наполнения, которые предусмотрены в плане.

5.5.2.4.3 Примеры планов

Примеры матричного планирования точек контроля для лекарственного средства с двумя значениями силы действия (S1 и S2) приведены в таблицах 5.5.2(а) и 5.5.2(б). Выражения *«сокращение наполовину»* и *«сокращение на треть»* означают стратегию сокращения испытаний относительно первоначального плана полного исследования. Например, *«сокращение наполовину»* —это исключение одной из каждых двух точек контроля, предусмотренных планом полного исследования, а *«сокращение на треть»* — устранение одной из каждых трех точек контроля. В примерах, приведенных в таблицах 5.5.2(а) и 5.5.2(б), сокращение составляет менее половины и одной трети, поскольку включены полные исследования всех комбинаций критериев в некоторых точках контроля, как описано в п. 5.5.2.4.2. Эти примеры включают полный комплекс испытаний в начальной и конечной точках контроля и на момент истечения срока 12 месяцев от начала исследований. Следовательно, максимальное сокращение составляет менее половины (24/48) или одной трети (16/48), то есть реально составляет 15/48 или 10/48 соответственно.

Таблица 5.5.2(а) — Пример матричного планирования точек контроля для лекарственного средства с двумя значениями силы действия

«Сокращение наполовину»

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

T — образец, подлежащий испытаниям.

Таблица 5.5.2(б) — Пример матричного планирования точек контроля для лекарственного средства с двумя значениями силы действия

«Сокращение на треть»

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

T — образец, подлежащий испытаниям.

В таблицах 5.5.3(а) и 5.5.3(б) приведены дополнительные примеры матричного планирования для лекарственного средства с тремя значениями силы действия и тремя размерами контейнера. В таблице 5.5.3(а) приведено матричное планирование только точек контроля, а в таблице 5.5.3(б) — матрич-

Таблица 5.5.3(а) — Пример матричного планирования точек контроля для лекарственного средства с тремя значениями силы действия

Сила действия	S1			S2			S3		
Размер 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

Обозначения: S1, S2, S3 — различные значения силы действия; A, B, C — различные размеры контейнера; T — образец, подлежащий испытаниям; T1, T2, T3 — точки контроля, где:

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

Таблица 5.5.3(б) – Пример матричного планирования точек контроля и факторов для лекарственного средства с тремя значениями силы действия

Сила действия	S1			S2			S3		
Размер 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	

Обозначения: S1, S2, S3 — различные значения силы действия; A, B, C — различные размеры контейнера; T — образец, подлежащий испытаниям; T1, T2, T3 — точки контроля, где:

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

ное планирование точек контроля и факторов. Согласно таблице 5.5.3(а) испытаниям подвергаются образцы, соответствующие всем комбинациям факторов, включая серии, значения силы действия и размеры контейнера, в то время как согласно таблице 5.5.3(б) образцы с определенными комбинациями значений этих факторов испытанию не подлежат.

5.5.2.4.4 Применимость матричного планирования и степень сокращения исследований

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

а) осведомленность о вариабельности данных;

б) ожидаемая стабильность лекарственного средства;

в) наличие дополнительных данных, подтверждающих стабильность;

г) различия стабильности лекарственного средства в рамках одного фактора и между разными факторами;

д) число комбинаций факторов при исследовании.

Как правило, матричное планирование применимо, если дополнительные данные свидетельствуют о прогнозируемой стабильности лекарственного средства. Матричное планирование возможно, если дополнительные данные, подтверждающие стабильность, свидетельствуют о незначительной вариабельности. Однако если дополнительные данные подтверждают среднюю вариабельность, матричное планирование должно быть обосновано статистически. Если дополнительные данные свидетельствуют о значительной вариабельности, матричное планирование неприменимо.

Статистическое обоснование должно базироваться на оценке предложенного плана, предусматривающего построение матриц, либо по способности обнаружить различия степени разложения лекарственного средства среди разных факторов, либо по точности при установлении срока хранения.

Если считают, что матричный план применим, следует определить возможную степень сокращения плана полных исследований в зависимости от количества комбинаций факторов, подлежащих оценке. Чем больше факторов, касающихся лекарственного средства, и чем больше уровней в каждом факторе, тем большая степень сокращения может быть обоснована. Однако любой сокращенный план исследований должен позволять адекватно прогнозировать срок хранения лекарственного средства.

5.5.2.4.5 Потенциальный риск

Вследствие меньшего количества собранных данных, исследования по плану с построением матриц относительно факторов, а не точек контроля, как правило, характеризуются меньшей точностью оценки срока хранения и приводят к установлению меньшего срока хранения по сравнению с тем, который был бы установлен в соответствии с планом полных исследований. Кроме того, при установлении срока хранения исследования по плану с построением матриц могут обладать недостаточной способностью выявлять определенные главные эффекты или эффекты взаимодействия, что приводит к неправильному объединению данных, полученных для образцов, соответствующих разным факторам. При чрезмерном сокращении количества испытуемых наборов факторов, а также если данные испытаний этих комбинаций факторов не могут быть объединены для установления единого срока хранения, невозможно установить сроки хранения для лекарственных средств с такими комбинациями факторов, испытания которых не проводились.

Исследования по плану, предусматривающему построение матриц только относительно точек контроля, зачастую обладают такой же способностью выявлять различия степени изменений для лекарственных средств с различными факторами, как и полные исследования; с их помощью можно установить такой же достоверный срок хранения, как и при полных исследованиях. Это свойство обусловлено предполагаемой линейностью и проведением испытаний образцов, соответствующих всем комбинациям факторов как в начальной точке контроля, так и в конечной точке перед подачей заявки на регистрацию.

5.5.2.5 **Оценка данных**

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

5.6 Оценка данных по стабильности

5.6.1 Общие сведения

В настоящем подразделе предоставлены рекомендации по использованию данных по стабильности, полученных в соответствии с принципами, изложенными в подразделе 5.1, для того, чтобы предложить период до проведения повторных испытаний или срок хранения в регистрационном досье. В подразделе 5.6 описано, когда и как можно применять экстраполяцию, чтобы предложить такой период до проведения повторных испытаний для действующего вещества или срок хранения для лекарственного средства, который превышает период, охватывающий «имеющиеся данные, полученные в ходе долгосрочных исследований стабильности в условиях долгосрочного хранения» (далее – «данные долгосрочных испытаний»).

Руководящие указания по оценке и статистическому анализу данных по стабильности, представленные в подразделе 5.1, являются краткими по характеру и ограниченными по области применения. В подразделе 5.1 указано, что подходящим подходом к анализу количественных данных по стабильности для установления периода до проведения повторных испытаний или оценки срока хранения является регрессионный анализ, и рекомендуется проводить статистический анализ для определения возможности объединения данных для разных серий с использованием уровня значимости, составляющего 0,25. Однако подраздел 5.1 содержит недостаточно подробную информацию и не охватывает ситуаций, когда исследование по полному или сокращенному плану проводится с включением множества критериев.

Положения настоящего подраздела дополняют указания, приведенные в пп. 5.1.2.1.9 и 5.1.2.2.9.

Положения подраздела 5.6 применимы к оценке данных по стабильности, которые должны быть представлены в регистрационном досье для новых молекулярных соединений и соответствующих лекарственных средств. В нем содержатся рекомендации по установлению периодов до проведения повторных испытаний и сроков хранения для действующих веществ и лекарственных средств, предназначенных для хранения при «комнатной температуре» или при температуре ниже «комнатной» (**NB**: термин «комнатная температура» в данном случае означает обычные условия окружающей среды; его не следует применять для указания условий хранения в маркировке). Положения этого подраздела применимы к исследованиям стабильности, которые проводят по плану с одним или многими критериями, а также к исследованиям, проводимым по полному или сокращенному плану.

Для получения рекомендаций по выбору и обоснованию критериев приемлемости следует обращаться к Руководству 42-3.2:2004 и Руководству ICH Q6B*, а для получения рекомендаций по проведению исследований по полному или сокращенному плану – к подразделу 5.5 настоящего руководства.

5.6.2 Руководящие указания

5.6.2.1 Общие принципы

Планирование официальных исследований стабильности и их выполнение должны соответствовать принципам, изложенным в подразделе 5.1. Цель этих исследований состоит в том, чтобы на основании испытаний как минимум трех серий действующего вещества или лекарственного средства установить период до проведения повторных испытаний или срок хранения, применимый для всех серий, которые будут впоследствии произведены и упакованы при одинаковых условиях, а также сформулировать инструкции относительно хранения для размещения на этикетке. Степень вариабельности отдельных серий обеспечивает уверенность в том, что произведенные впоследствии промышленные серии будут соответствовать спецификации в течение заданного периода до проведения повторных испытаний или срока хранения.

Хотя следует ожидать обычных изменений в производственном процессе и аналитических методиках, важно, чтобы лекарственное средство было разработано и производилось таким образом, чтобы количество действующего вещества на момент выпуска серии составляло 100 % от указанного на этикетке. Если результаты количественного определения, используемые для включения в регистрационное досье, на момент выпуска серий превышают 100 % от указанного на этикетке значения, то предложенный срок хранения (учитывая изменения в производственном процессе и аналитических методиках) может быть преувеличен. С другой стороны, если результаты количественного определения на момент выпуска серий ниже 100 % от указанного на этикетке значения, количество действующего вещества может оказаться меньше нижнего предела приемлемости еще до окончания предлагаемого срока хранения.

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

**Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.*

ных форм для орального применения). Необходимо оценить адекватность баланса массы. Следует рассмотреть факторы, обусловливающие кажущееся отсутствие баланса массы, в том числе, например, механизмы разложения, а также способность аналитических методик характеризовать стабильность и собственную вариабельность аналитических методик.

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

В схеме решений, приведенной на рисунке 5.6.1, определен поэтапный подход к оценке данных по стабильности, а также указано, когда и в какой степени можно применять экстраполяцию для установления предлагаемого периода до проведения повторных испытаний или срока хранения. В п. 5.6.3 представлены: (1) информация о том, как следует анализировать данные долгосрочных испытаний относительно соответствующих количественных показателей, полученные при исследовании со многими критериями по полному или сокращенному плану, (2) информация о том, как следует использовать регрессионный анализ для оценки периода до проведения повторных испытаний или срока хранения, а также (3) примеры статистических методик для определения возможности объединения данных, полученных для различных серий или других критериев. Дополнительные указания также приведены в литературе (см. приложение В, [19—26]); однако ни приведенные примеры, ни предлагаемые источники литературы не охватывают все применимые статистические подходы.

Как правило, можно допустить, что определенные количественные химические показатели (например, результаты количественного определения, содержание продуктов разложения, содержание консерванта) для действующего вещества или лекарственного средства при долгосрочном хранении имеют нулевую кинетику (см. приложение В, [19]). Таким образом, полученные для этих показателей данные подлежат статистическому анализу, описанному в п. 5.6.3, включая линейную регрессию и проверку возможности объединения данных для разных серий. Хотя кинетика для других количественных показателей (например, pH, растворимость), как правило, неизвестна, может быть проведен такой же статистический анализ, если это целесообразно. Качественные характеристики и микробиологические свойства не подлежат этому виду статистического анализа.

Наличие в настоящем подразделе рекомендаций относительно статистических подходов не означает, что использование статистического анализа является предпочтительным, если можно обосновать, что он не является необходимым. Однако статистический анализ в определенных случаях может быть полезен для подтверждения периодов до проведения повторных испытаний или сроков хранения, полученных с помощью экстраполяции; он также может потребоваться для подтверждения предлагаемых периодов до проведения повторных испытаний или сроков хранения и в других случаях.

5.6.2.2 **Представление данных**

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

5.6.2.3 **Экстраполяция**

Экстраполяция — это практика использования набора известных данных для того, чтобы сделать предположение относительно данных, которые будут получены в будущем. Чтобы установить период до проведения повторных испытаний или срок хранения, который превышает продолжительность долгосрочных испытаний, в регистрационном досье может быть предложена экстраполяция, особенно, если при ускоренных испытаниях не наблюдалось «значительного изменения». Определение целесообразности экстраполяции данных по стабильности зависит от объема знаний о характере изменения, пригодности любой математической модели и наличия соответствующих подтверждающих данных. Любая экстраполяция должна быть проведена таким образом, чтобы расширенный период до проведения повторных испытаний или срок хранения был правомерен для выпущенной в будущем

серии при условии, что результаты ее испытаний будут близки к критериям приемлемости, установленным на момент выпуска.

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

5.6.2.4 **Оценка данных при определении периода до проведения повторных испытаний или срока хранения соответственно для действующих веществ или лекарственных средств, подлежащих хранению при комнатной температуре**

Систематизированную оценку данных, полученных в ходе официальных исследований стабильности, следует проводить в соответствии с указаниями, приведенными в этом подпункте. Данные по стабильности следует оценивать последовательно относительно каждого показателя. Для действующих веществ или лекарственных средств, предназначенных для хранения при комнатной температуре, проведение оценки следует начинать с любого «значительного изменения», наблюдаемого в условиях ускоренных испытаний и, при необходимости, в условиях промежуточных испытаний. Затем рассматривают тенденции и вариабельность данных долгосрочных испытаний. Следует описать случаи, для которых может быть применена экстраполяция для установления периода до проведения повторных испытаний или срока хранения, превышающего продолжительность долгосрочных испытаний, для которых имеются данные. На рисунке 5.6.1 приведена схема решений для помощи в этом вопросе.

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

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

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

Если данные долгосрочных и ускоренных испытаний относительно определенного показателя свидетельствуют о незначительном изменении с течением времени или о его отсутствии, а также о незначительной вариабельности или ее отсутствии, то можно предположить, что этот показатель для действующего вещества или лекарственного средства будет соответствовать критериям приемлемости в течение предлагаемого периода до проведения повторных испытаний или срока хранения. В таких случаях, как правило, нет необходимости в проведении статистического анализа; однако следует представить обоснование отсутствия такого анализа. Это обоснование должно включать обсуждение характера изменения или его отсутствия, значимость данных ускоренных испытаний, баланс массы и/или другие подтверждающие данные в соответствии с указаниями подраздела 5.1. При установлении периода до проведения повторных испытаний или срока хранения может быть предложена экстраполяция за пределы периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний. Предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок хранения может превышать продолжительность долгосрочных испытаний (для которых имеются данные) не более чем вдвое; при этом предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок хранения не может превышать период, охватываемый данными долгосрочных испытаний, более чем на 12 месяцев.

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

Если данные долгосрочных или ускоренных испытаний относительно определенного показателя свидетельствуют о наличии изменения с течением времени и/или вариабельности в рамках одного критерия или для разных критериев, то для установления периода до проведения повторных испытаний или срока хранения может быть полезным статистический анализ данных долгосрочных испытаний. Если имеются различия в стабильности для разных серий или для образцов с разными значениями критериев (например, силой действия, размером контейнера и/или объемом наполнения) или для образцов с разной комбина-

цией значений критериев (например, сила действия — размер контейнера и/или объем наполнения), которые являются препятствием для объединения данных, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок хранения не должен превышать самого короткого периода, подтвержденного данными для любой серии, любого значения критерия или комбинации значений критериев. С другой стороны, если различия связаны с конкретным критерием (например, с силой действия), то для лекарственных средств с разными значениями в пределах критерия (например, для одного и того же лекарственного средства, выпускаемого с разной силой действия) могут быть установлены разные сроки хранения. Необходимо предоставить всестороннее обсуждение причины таких различий и их общей значимости для лекарственного средства. Можно предложить экстраполяцию за пределы периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний; однако степень экстраполяции будет зависеть от того, возможен ли статистический анализ данных долгосрочных исследований для конкретного показателя.

— Статистический анализ данных невозможен

Если статистический анализ данных долгосрочных испытаний невозможен, но предоставлены существенные подтверждающие данные, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок хранения может быть увеличен не более чем в 1,5 раза; при этом предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок хранения не должен превышать более чем на 6 месяцев период, охватываемый данными долгосрочных испытаний. Существенные подтверждающие данные — это данные достаточных долгосрочных испытаний относительно серий на этапе разработки; то есть таких серий, которые (1) имеют очень близкий состав относительно состава исходных серий для испытаний стабильности, (2) произведены в меньшем масштабе, чем исходные серии для испытаний стабильности или (3) упакованы с помощью системы контейнер/укупорочный элемент, аналогичной упаковке исходных серий для испытаний стабильности.

— Статистический анализ данных возможен

Если данные долгосрочных испытаний поддаются статистическому анализу, но анализ не проведен, степень экстраполяции должна быть такой же, как в том случае, когда статистический анализ данных невозможен. Однако если статистический анализ проведен, может быть целесообразно предложить период до проведения повторных испытаний или срок хранения, превышающий период, охватываемый данными долгосрочных испытаний, в два раза, но не более чем на 12 месяцев; в таком случае это предложение должно подтверждаться результатами анализа и соответствующими данными.

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

Если в условиях ускоренных испытаний наблюдается «значительное изменение»*, период до проведения повторных испытаний или срок хранения будут зависеть от результатов испытаний стабильности при промежуточных условиях, а также при условиях долгосрочных испытаний.

5.6.2.4.2.1 Оценка данных, если отсутствует «значительное изменение» при промежуточных условиях испытаний

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

— Статистический анализ данных невозможен

Если статистический анализ данных долгосрочных испытаний невозможен, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок хранения может быть продлен, но не более чем на 3 месяца свыше периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний, при условии подтверждения соответствующими данными.

— Статистический анализ данных возможен

Если данные долгосрочных испытаний для определенного показателя поддаются статистическому анализу, но анализ не проведен, степень экстраполяции должна быть такой же, как в том случае, когда статистический анализ данных невозможен. Однако если статистической анализ проведен, может быть установлен период до проведения повторных испытаний или срок хранения, превышающий период, охватываемый данными долгосрочных испытаний, в 1,5 раза, но не более чем на 6 месяцев; это должно подтверждаться результатами статистического анализа и соответствующими данными.

** В условиях ускоренных испытаний могут наблюдаться физические изменения, которые не считаются «значительными изменениями» и не требуют проведения испытаний при промежуточных условиях, если нет другого «значительного изменения». Это такие изменения:*

– размягчение суппозитория, который должен плавиться при 37 °С, если температура плавления несомненно доказана;

– несоответствие критериям приемлемости при растворении 12 желатиновых капсул или покрытых оболочкой таблеток, если такое несоответствие можно однозначно объяснить поперечной сшивкой.

Однако если в условиях ускоренных испытаний наблюдается фазовое разделение для мягкой лекарственной формы, то испытание при промежуточных условиях должно быть проведено.

При установлении факта отсутствия «значительного изменения» следует учесть также возможные эффекты взаимодействия.

5.6.2.4.2.2 Оценка данных, если наблюдается «значительное изменение» при промежуточных условиях испытаний

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

5.6.2.5 **Оценка данных при определении периода до проведения повторных испытаний или срока хранения для действующих веществ или лекарственных средств, подлежащих хранению при температуре ниже комнатной**

5.6.2.5.1 Действующие вещества или лекарственные средства, подлежащие хранению в холодильнике

Данные для действующих веществ или лекарственных средств, подлежащих хранению в холодильнике, следует оценивать согласно тем же принципам, которые описаны в п. 5.6.2.4 для действующих веществ или лекарственных средств, подлежащих хранению при комнатной температуре, за исключением тех случаев, когда имеются особые указания, приведенные ниже. Может быть использована схема решений, приведенная на рисунке 5.6.1.

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

Если в условиях ускоренных испытаний не наблюдается «значительного изменения», путем экстраполяции можно предложить увеличение периода до проведения повторных испытаний или срока хранения за пределы периода, охватываемого данными долгосрочных испытаний, основываясь на изложенных в п. 5.6.2.4.1 принципах, за исключением того, что степень экстраполяции должна быть более ограниченной.

Если данные долгосрочных и ускоренных испытаний свидетельствуют о незначительном изменении с течением времени и о незначительной вариабельности, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок хранения может превышать период, охватываемый данными долгосрочных испытаний, в 1,5 раза, но не более чем на 6 месяцев, как правило, без подтверждения с помощью статистического анализа.

Если данные долгосрочных или ускоренных испытаний для определенного показателя свидетельствуют о наличии изменения с течением времени и/или вариабельности, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок хранения может быть продлен; при этом он не должен превышать период, охватываемый данными долгосрочных испытаний, более чем на 3 месяца при следующих условиях: (1) возможен статистический анализ данных долгосрочных испытаний, но он не проведен, или (2) данные долгосрочных испытаний не поддаются статистическому анализу, но представлены соответствующие подтверждающие данные.

Если данные долгосрочных или ускоренных испытаний свидетельствуют о наличии изменения с течением времени и/или вариабельности, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок хранения может превышать период, охватываемый данными долгосрочных испытаний, в 1,5 раза, но не более чем на 6 месяцев при следующих условиях: (1) возможен статистический анализ данных долгосрочных испытаний и он проведен, и (2) предложение подтверждается результатами анализа и соответствующими данными.

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

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

Если «значительное изменение» наблюдается в течение первых 3 месяцев исследований в условиях ускоренных испытаний, предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок хранения должен быть основан на данных долгосрочных испытаний. Экстраполяция считается неприемлемой. Может быть предусмотрен более короткий период до проведения повторных испытаний или срок хранения, чем период, охватываемый данными долгосрочных испытаний. Если данные долгосрочных испытаний характеризуются вариабельностью, может быть целесообразным подтвердить предлагаемый период до проведения повторных испытаний или срок хранения посредством статистического анализа. Кроме того, сле-

дует обсудить влияние кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке (например, при транспортировании или обработке). Такое обсуждение может быть подтверждено, при необходимости, проведением дополнительных испытаний на одной серии действующего вещества или лекарственного средства в условиях ускоренных испытаний в течение периода, меньшего чем 3 месяца.

5.6.2.5.2 Действующие вещества или лекарственные средства, подлежащие хранению в морозильной камере

Для действующих веществ или лекарственных средств, подлежащих хранению в морозильной камере, период до проведения повторных испытаний или срок хранения должен основываться на данных долгосрочных испытаний. Поскольку условия ускоренных испытаний для таких действующих веществ или лекарственных средств отсутствуют, следует провести испытание на одной серии при повышенной температуре (например, (5±3) °С или (25±2) °С) в течение подходящего периода для того, чтобы изучить воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, предложенных для указания на этикетке (например, при транспортировании или обработке).

5.6.2.5.3 Действующие вещества или лекарственные средства, подлежащие хранению при температуре ниже –20 °С

Для действующих веществ или лекарственных средств, подлежащих хранению при температуре ниже –20 °С, период до проведения повторных испытаний или срок хранения должен быть основан на данных долгосрочных испытаний, а оценка осуществлена для конкретного случая.

5.6.2.6 **Общие подходы к статистической обработке данных**

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

Если для оценки данных долгосрочных испытаний вследствие изменения с течением времени и/или вариабельности был применен статистический анализ, тот же статистический метод должен быть использован и для анализа данных, полученных для серий, которые подвергаются испытаниям в соответствии с обязательством продолжать испытания стабильности, чтобы подтвердить или увеличить первоначально утвержденный период до проведения повторных испытаний или срок хранения.

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

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

Если известно, что значение оцениваемого показателя уменьшается во времени, то с критерием приемлемости следует сравнивать нижнее граничное значение, вычисленное с доверительной вероятностью 95 %. Если известно, что значение оцениваемого показателя увеличивается во времени, то с критерием приемлемости следует сравнивать верхнее граничное значение, вычисленное с доверительной вероятностью 95 %. Если известно, что значение оцениваемого показателя может как увеличиваться, так и уменьшаться, или направление его изменения неизвестно, следует вычислить с доверительной вероятностью 95 % нижнее и верхнее граничные значения и сравнить их с верхним и нижним пределами критерия приемлемости.

Чтобы обеспечить статистически обоснованное заключение относительно оцениваемого периода до проведения повторных испытаний или срока хранения, статистический метод, применяемый для анализа данных, должен учитывать план проведения исследований стабильности. Описанный выше подход может быть использован для оценки периода до проведения повторных испытаний или срока хранения при испытаниях на одной серии или на многих сериях, когда после соответствующей статистической проверки данные объединили. Примеры статистических подходов к анализу данных по стабильности для исследований с одним или многими критериями, проводимыми по полному или сокращенному плану, приведены в п. 5.6.3. Ссылки на соответствующие источники литературы приведены в приложении В (см. приложение В, [19–26]).

5.6.3 Примеры статистических подходов к анализу данных по стабильности

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

5.6.3.1 **Анализ данных для одной серии**

Обычно делается предположение, что взаимосвязь между определенными количественными показателями и временем является линейной (см. приложение В, [19]). На рисунке 5.6.2 показана линия регрессии в случае количественного определения лекарственного средства, верхний и нижний пределы критерия приемлемости для которого составляют 105 % и 95 % от указанного на этикетке значения, соответственно для данных долгосрочных испытаний в течение 12 месяцев и предлагаемого срока хранения, составляющего 24 месяца. В этом примере применены верхнее и нижнее граничные значения, рассчитанные для среднего значения с доверительной вероятностью 95 %, поскольку заранее не было известно, повысится ли результат количественного определения с течением времени или понизится (например, в случае содержащего воду лекарственного препарата в полупроницаемом контейнере). Нижнее граничное значение пересекается с нижним пределом критерия приемлемости через 30 месяцев, в то время как верхнее граничное значение не пересекается с верхним пределом критерия приемлемости и позже. Таким образом, предлагаемый срок хранения (24 месяца) может быть подтвержден с помощью статистического анализа данных количественного определения при условии выполнения рекомендаций, изложенных в пп. 5.6.2.4 и 5.6.2.5.

Если анализируются данные для показателя, имеющего только верхний или нижний предел критерия приемлемости, рекомендуется рассчитывать с доверительной вероятностью 95 % одно граничное значение для среднего результата. На рисунке 5.6.3 показана линия регрессии в случае определения содержания продукта разложения в лекарственном средстве, когда имеются данные долгосрочных испытаний в течение 12 месяцев, предложен срок хранения 24 месяца и критерий приемлемости составляет не более 1,4 %. Верхнее граничное значение для среднего результата, рассчитанное с доверительной вероятностью 95 %, пересекается с критерием приемлемости через 31 месяц. Следовательно, предлагаемый срок хранения 24 месяца может быть подтвержден с помощью статистического анализа данных относительно содержания продукта разложения при условии выполнения рекомендаций, изложенных в пп. 5.6.2.4 и 5.6.2.5.

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

Описанный выше подход может быть использован для оценки периода до проведения повторных испытаний или срока хранения для единичной серии, отдельных серий или множества серий в случае объединения данных после соответствующих статистических проверок, описанных в пп. 5.6.3.2–5.6.3.5.

5.6.3.2 **Анализ данных при полных однофакторных испытаниях**

Для действующего вещества или лекарственного средства с одной силой действия и при одном размере контейнера и/или объеме наполнения период до проведения повторных испытаний или срок хранения, как правило, оценивают на основании данных по стабильности как минимум для трех серий. При анализе данных таких полных однофакторных исследований, проводимых отдельно для каждой серии, можно рассмотреть два статистических подхода.

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

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

5.6.3.2.1 Оценка того, подтверждают ли данные для всех серий предложенный период до проведения повторных испытаний или срок хранения

Цель этого подхода — оценить, являются ли установленные периоды до проведения повторных испытаний или сроки хранения для всех серий длительнее по сравнению с предложенными. Используя процедуру, описанную в п. 5.6.3.1, сначала необходимо определить периоды до проведения повторных испытаний или сроки хранения для отдельных серий с помощью индивидуальных точек пересечения, индивидуальных наклонов кривой и объединенной среднеквадратической погрешности, рассчитанной для всех серий. Если установленный таким образом для каждой серии период до проведения повторных испытаний или срок хранения превышает предложенный, то предложенный период до проведения повторных испытаний или срок хранения, как правило, считается приемлемым при условии выполнения указаний относительно экстраполяции, приведенных в пп. 5.6.2.4 и 5.6.2.5. Как

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

С другой стороны, приведенный выше подход может быть применен во время процесса объединения данных, описанного в п. 5.6.3.2.2. Если установлено, что линии регрессии для серий имеют общий наклон, и все установленные периоды до проведения повторных испытаний или сроки хранения, основанные на общем наклоне и индивидуальных точках пересечения, являются более длительными по сравнению с предложенным периодом до проведения повторных испытаний или сроком хранения, то, как правило, нет необходимости продолжать проверку возможности объединения данных относительно точек пересечения.

5.6.3.2.2 Проверка возможности объединения данных для нескольких серий (проверка однородности выборки[N])

5.6.3.2.2.1 Ковариационный анализ

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

Если при проверке не подтверждается гипотеза о равенстве наклонов (то есть, если имеются значительные различия в наклонах для разных серий), считается неприемлемым объединение данных для всех серий. Периоды до проведения повторных испытаний или сроки хранения для отдельных серий при исследованиях стабильности могут быть оценены с помощью подхода, описанного в п. 5.6.3.1, при использовании индивидуальных точек пересечения, индивидуальных наклонов и объединенной среднеквадратической погрешности, рассчитанной для всех серий. В качестве периода до проведения повторных испытаний или срока хранения для всех серий необходимо выбрать самый короткий период из рассчитанных для отдельных серий.

Если при проверке не подтверждается гипотеза об одинаковых точках пересечения, но подтверждается равенство наклонов (то есть, имеются значительные различия точек пересечения, но отсутствуют значительные различия в наклонах для разных серий), данные можно объединить для расчета общего наклона. Периоды до проведения повторных испытаний или сроки хранения для отдельных серий при исследовании стабильности следует устанавливать с помощью подхода, описанного в п. 5.6.3.1, используя общий наклон и индивидуальные точки пересечения. В качестве периода до проведения повторных испытаний или срока хранения для всех серий требуется выбрать самый короткий период из рассчитанных для отдельных серий.

Если проверка при уровне значимости 0,25 подтверждает равенство наклонов и точек пересечения (то есть, отсутствуют значительные различия в наклоне и точках пересечения для разных серий), данные для всех серий можно объединить. На основании объединенных данных с помощью подхода, описанного в п. 5.6.3.1, может быть рассчитан единый период до проведения повторных испытаний или срок хранения, который применим для всех серий. Установленный на основании объединенных данных период до проведения повторных испытаний или срок хранения, как правило, длительнее периода, установленного на основании данных для отдельных серий, поскольку доверительный интервал (интервалы) для среднего значения будет сужаться по мере увеличения числа данных при объединении серий.

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

5.6.3.2.2.2 Другие методы

При установлении периода до проведения повторных испытаний или срока хранения могут использоваться статистические методы, отличающиеся от описанных выше (см. приложение В, [20–24]). Например, если можно заранее принять решение относительно приемлемых различий в наклоне или в средней величине периода до проведения повторных испытаний или срока хранения для разных серий,

то для определения возможности объединения данных может быть использована подходящая методика оценки эквивалентности наклонов или средней величины периода до проведения повторных испытаний или срока хранения. Однако такую методику необходимо заранее установить, оценить, обосновать и, при необходимости, обсудить с компетентным уполномоченным органом. Чтобы доказать, что статистические свойства выбранной альтернативной методики являются подходящими, может быть полезно провести исследование путем моделирования (если это возможно) (см. приложение В, [24]).

5.6.3.3 **Анализ данных при полных многофакторных исследованиях**

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

Цель первого подхода — определить, подтверждают ли данные для всех комбинаций факторов предлагаемый срок хранения.

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

5.6.3.3.1 Оценка того, подтвержден ли срок хранения при всех комбинациях факторов

Цель этого подхода — оценить, являются ли установленные сроки хранения для всех комбинаций факторов более длительными, чем предлагаемый срок хранения. Статистическая модель, включающая все соответствующие факторы и комбинации факторов, должна быть построена таким образом, как описано в п. 5.6.3.3.2.2.1, а срок хранения следует рассчитать для каждого значения каждого фактора и каждой комбинации факторов.

Если все сроки хранения, установленные с помощью первоначальной модели, превышают предложенный срок хранения, построение следующей модели не считают необходимым, а предложенный срок хранения, как правило, является подходящим при условии соблюдения указаний, приведенных в пп. 5.6.3.2.4 и 5.6.3.2.5. Если один или несколько рассчитанных сроков хранения короче предложенного срока хранения, может быть проведено построение модели, как описано в п. 5.6.3.3.2.2.1. Однако не требуется описывать окончательную модель перед оценкой того, подтверждают ли данные предложенный срок хранения. Сроки хранения могут быть рассчитаны на каждой стадии процесса построения модели, и, если все сроки хранения на любой стадии более продолжительные, чем предложенный, нет необходимости пытаться прийти к более сокращенной модели.

Этот подход может упростить анализ данных сложного многофакторного исследования стабильности по сравнению с анализом данных, описанным в п. 5.6.3.3.2.2.1.

5.6.3.3.2 Проверка возможности объединения данных (проверка однородности выборки[N])

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

5.6.3.3.2.1 Проверка возможности объединения данных только для разных серий

Если каждую комбинацию факторов рассматривать отдельно, то данные по стабильности могут быть проверены только относительно возможности объединения данных для разных серий, а срок хранения для каждой комбинации факторов может быть рассчитан отдельно с применением процедуры, описанной в п. 5.6.3.2. Например, для лекарственного средства с двумя дозировками, которое может быть упаковано в контейнеры четырех размеров, могут быть проанализированы восемь наборов данных, полученных для 2x4 комбинаций «дозировка — размер упаковки», и, соответственно, следует рассчитать восемь отдельных сроков хранения. Если желательно определить единый срок хранения, то сроком хранения для лекарственного средства следует считать самый короткий из сроков хранения, рассчитанных для всех комбинаций факторов. Однако такой подход не использует преимущества, связанного с наличием данных для всех комбинаций факторов, и, как правило, приводит к установлению более коротких сроков хранения, чем подход, описанный в п. 5.6.3.3.2.2.

5.6.3.3.2.2 Проверка возможности объединения данных для всех значений факторов и комбинаций факторов

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

5.6.3.3.2.2.1 *Ковариационный анализ*

Для проверки различий наклона и точек пересечения линий регрессии в случае данных для разных значений критериев и комбинаций критериев может применяться ковариационный анализ (см. при-

ложение В, [25, 26]). Цель этой процедуры — определить, можно ли данные, полученные для разных комбинаций критериев, объединить для установления единого срока хранения.

Полная статистическая модель должна включать значения точек пересечения и величину наклонов для всех главных эффектов и эффектов взаимодействия, а также значение, отражающее случайную погрешность измерения. Если может быть обосновано, что взаимодействия высшего порядка очень малы, то, как правило, нет необходимости включать эти значения в модель. Если в начальной точке контроля лекарственное средство анализировали до его упаковки в контейнер, то значение точки пересечения для готового лекарственного средства в контейнере может быть исключено из полной модели, поскольку результаты этого анализа являются общими для различных размеров упаковки и/или объемов наполнения.

Следует детально изложить результаты проверки возможности объединения данных для установления наличия статистически значимых различий для разных критериев и комбинаций критериев. Как правило, проверку возможности объединения следует проводить в правильном порядке таким образом, чтобы величины наклонов проверить раньше, чем точки пересечения, а данные для эффектов взаимодействия — раньше, чем данные для главных эффектов. Например, проверку можно начать с наклонов и затем точек пересечения для взаимодействия высшего порядка, а продолжить проверкой наклонов и затем точек пересечения для простых главных эффектов. Для установления сроков хранения может использоваться наиболее сокращенная модель, полученная при условии, что все остающиеся значения являются статистически значимыми.

Все проверки следует проводить с использованием соответствующих уровней значимости. Рекомендуется применять уровень значимости 0,25 для данных, полученных для разных серий, а уровень значимости 0,05 для данных, связанных с разными значениями критериев или комбинациями критериев. Если такая проверка свидетельствует о возможности объединения данных для разных комбинаций критериев, срок хранения может быть определен согласно методике, описанной в п. 5.6.3.1, с использованием объединенных данных.

Если такие проверки показали, что данные для определенных значений критериев или комбинаций критериев объединять не следует, может быть применен один из двух подходов: (1) для образцов, соответствующих каждому оставшемуся в модели значению критерия или каждой комбинации критериев, может быть установлен отдельный срок хранения; или (2) может быть установлен единый срок хранения на основании самого короткого из определенных для образцов, соответствующих всем оставшимся в модели значениям критерия или всем комбинациям критериев.

5.6.3.3.2.2.2 *Другие методы*

Могут быть использованы другие статистические методы, отличающиеся от описанных выше (см. приложение В, [21—24]). Например, для определения возможности объединения данных может применяться подходящая методика оценки эквивалентности наклонов или средней величины срока хранения. Однако такую методику необходимо заранее установить, оценить, надлежащим образом обосновать и, при необходимости, обсудить с компетентным уполномоченным органом. Чтобы доказать, что статистические свойства выбранной альтернативной методики являются подходящими, может быть полезно провести исследование путем моделирования (если это возможно) (см. приложение В, [24]).

5.6.3.4 **Анализ данных исследований по плану, предусматривающему брэкетинг**

Для анализа данных по стабильности, полученных при исследовании по плану, предусматривающему брэкетинг, могут применяться статистические методы, описанные в п. 5.6.3.3. Например, для лекарственного препарата, имеющего три силы действия (S1, S2 и S3) и три размера упаковки (P1, P2 и P3) и исследуемого согласно плану, предусматривающему брэкетинг, когда испытывают лекарственное средство только в контейнерах с двумя предельными размерами (P1 и P3), будут получены шесть наборов данных для 3x2 комбинаций «сила действия – размер упаковки». Данные могут быть проанализированы отдельно для каждой из шести комбинаций, чтобы установить срок хранения согласно указаниям п. 5.6.3.3.2.1, или может быть проведена проверка возможности объединения данных перед установлением срока хранения согласно п. 5.6.3.3.2.2.

План исследований, предусматривающий брэкетинг, предполагает, что стабильность лекарственного средства с промежуточными значениями сил действия или промежуточными размерами контейнера отождествляется со стабильностью образцов с предельными значениями. Если статистический анализ показывает, что стабильность лекарственного средства с предельными значениями сил действия или предельными размерами контейнера различна, лекарственное средство с промежуточными значениями сил действия или промежуточными размерами упаковки следует считать не стабильнее, чем наименее стабильное лекарственное средство с предельным значением критерия. Например, если установлено, что лекарственное средство с размером контейнера P1 из приведенного выше плана брэкетинга менее стабильно, чем лекарственное средство с размером контейнера P3, то срок хранения

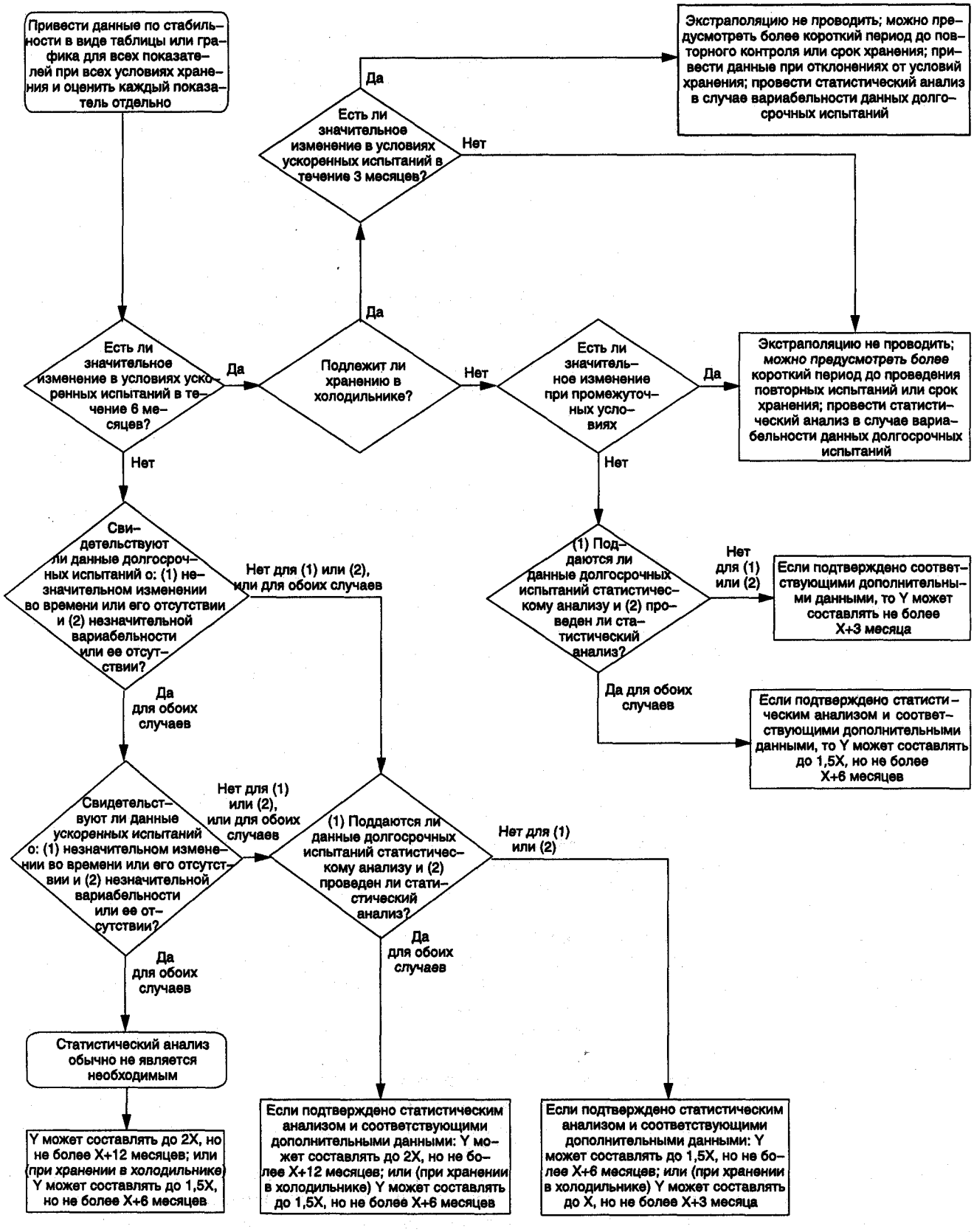

Рисунок 5.6.1 — Схема решений для определения периода до проведения повторных испытаний или срока хранения для действующих веществ или лекарственных средств (за исключением лекарственных препаратов, подлежащих замораживанию), где: Y — предложенный период до проведения повторных испытаний или срок хранения; X — продолжительность долгосрочных испытаний, для которых имеются данные.

для лекарственного средства с размером контейнера Р2 не должен превышать срок хранения для лекарственного средства с размером контейнера Р1. Интерполяцию данных для лекарственных средств с размерами контейнеров Р1 и Р3 проводить не следует.

5.6.3.5 **Анализ данных исследований с помощью матричного плана**

Матричный план предполагает, что в любой определенной точке контроля испытывают только часть из общего количества образцов. Следовательно, важно убедиться в том, что все образцы со всеми теми значениями фактора или с теми комбинациями факторов, которые могут повлиять на оценку срока хранения, были испытаны надлежащим образом. Для достоверной интерпретации результатов исследования и установления срока хранения необходимо сделать и обосновать некоторые предположения. Например, следует обосновать предположение относительно того, что стабильность испытуемых образцов характеризует стабильность всех образцов. Кроме того, если план исследований не продуман, некоторые значения факторов или комбинации факторов могут не поддаваться оценке. Более того, чтобы можно было объединить данные для различных значений в комбинациях факторов, может быть сделано предположение, что взаимодействия высшего порядка ничтожно малы. Поскольку обычно невозможно статистически проверить предположение относительно того, что значения взаимодействий высшего порядка ничтожно малы, матричный план следует применять только в том случае, когда на основании подтверждающих данных справедливо предположить, что эти взаимодействия действительно ничтожно малы.

Описанная в п. 5.6.3.3 процедура статистической обработки может применяться к анализу данных по стабильности, полученных при проведении исследований по матричному плану. При статистическом анализе необходимо четко указать используемую методику и сделанные предположения. Например, необходимо указать лежащее в основе модели предположение относительно того, что значения взаимодействия ничтожно малы. Если проводится предварительная проверка с целью исключения из модели взаимодействий факторов, следует описать и обосновать применяемую процедуру. Следует указать окончательную модель, на которой основывается оценка срока хранения. Оценку срока хранения следует проводить относительно каждого из значений, оставшихся в модели. Использование плана, предусматривающего построение матриц, может привести к тому, что установленный срок хранения будет короче, чем полученный при проведении полных исследований.

Если один план исследований предусматривает и брэкетинг, и построение матриц, то может применяться статистический метод, описанный в п. 5.6.3.3.

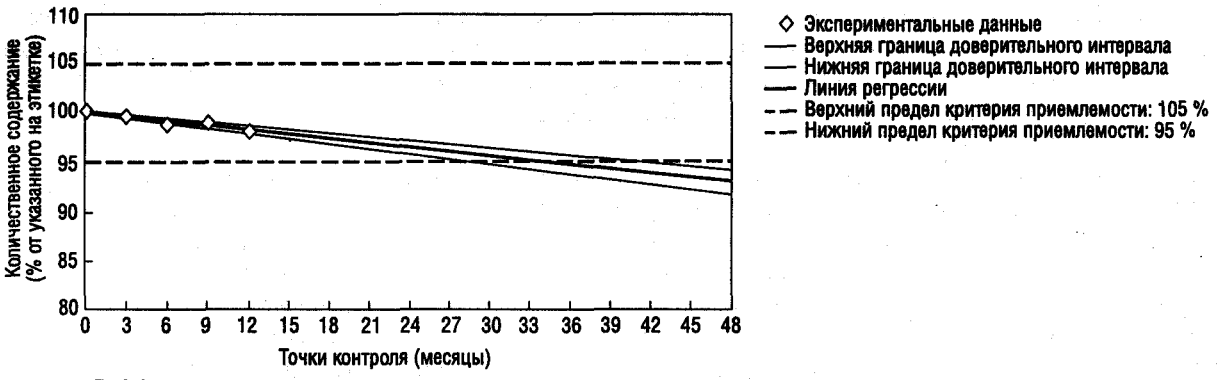

Рисунок 5.6.2 – Определение срока хранения на основании данных количественного определения с использованием верхнего и нижнего пределов критерия приемлемости (долгосрочные испытания стабильности при температуре 25 °С и относительной влажности 60 %)

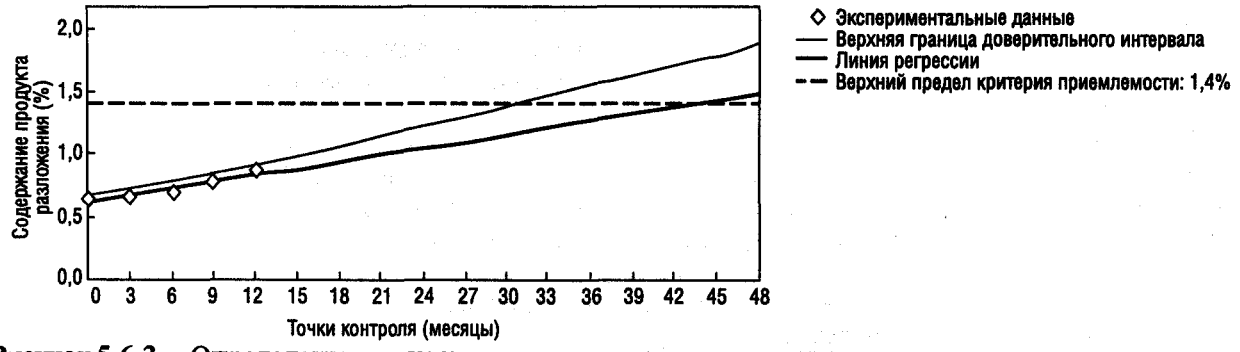

Рисунок 5.6.3 – Определение срока хранения на основании данных о содержании продукта разложения с использованием верхнего предела критерия приемлемости (долгосрочные испытания стабильности при температуре 25 °С и относительной влажности 60 %)

5.7. Испытания стабильности лекарственных средств во время их применения

5.7.1 Общие сведения

Цель испытаний стабильности лекарственного средства во время применения – установить (при необходимости) период, в течение которого может применяться лекарственный препарат в многодозовом контейнере после первого вскрытия упаковки с сохранением качества, установленного в спецификации.

Положения этого подраздела применимы к лекарственным средствам в многодозовых контейнерах, которые по своему физическому состоянию и химическому составу после вскрытия системы укупоривания вследствие многократного открывания и закрывания могут создавать риск для находящегося в них содержимого из-за микробиологической контаминации, пролиферации и/или физико-химического разложения.

Сохранение качества лекарственных средств в многодозовых контейнерах после их первого вскрытия является важным вопросом. Этот принцип установлен в ГФУ и Европейской Фармакопее. В подразделе 5.7 сформулированы основные критерии выбора серий, плана испытаний, условий хранения при проведении испытаний, параметров и методик испытаний и т. д., принимая во внимание большой ассортимент лекарственных средств.

Тем не менее, положения этого подраздела следует рассматривать совместно с подразделами 5.1 и 5.4, а также Руководством 42-3.1:2004.

В регистрационное досье на лекарственное средство в многодозовом контейнере следует включить либо данные по стабильности во время применения, на которых основывается определение срока хранения во время применения, либо обоснование, почему не устанавливается срок хранения во время применения. Это обоснование может также основываться на результатах экспериментальных исследований.

5.7.2 Руководящие указания

5.7.2.1 **Выбор серий**

Испытания следует проводить как минимум на двух сериях, по меньшей мере, опытно-промышленного масштаба. Срок хранения, как минимум, одной из выбранных серий должен подходить к концу. Если результаты таких исследований отсутствуют, следует провести испытания одной серии в конечной точке контроля при тех исследованиях стабильности, результаты которых представляются в регистрационном досье. Следует указать номер каждой серии, ее размер и дату производства. Тип контейнера и укупорочного элемента исследуемого лекарственного средства, а также медицинские устройства (при их наличии) должны быть идентичны предложенным для размещаемого на рынке лекарственного средства.

Если лекарственное средство будет поставляться в контейнерах нескольких размеров (более одного) или с разной силой действия, то испытания стабильности во время применения следует проводить относительно лекарственного средства, наиболее подверженного изменениям. Следует всегда обосновывать выбор испытуемого лекарственного средства.

5.7.2.2 **План испытаний**

Насколько возможно, испытание следует планировать таким образом, чтобы моделировать применение лекарственного средства на практике, учитывая объем наполнения контейнера и разведение/подготовку перед применением. Через промежутки времени, сопоставимые с промежутками, предусмотренными для практического применения лекарственного средства, из контейнера необходимо удалять соответствующие количества лекарственного препарата, как правило, с помощью методов, которые изложены в информационных материалах (краткой характеристике, листке-вкладыше или инструкции по медицинскому применению[N]). Отбор проб следует проводить в обычных условиях окружающей среды, при которых применяется лекарственное средство.

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

Если возможно, испытания следует проводить в промежуточных точках контроля, а также в конце предложенного срока хранения во время применения, используя оставшееся в контейнере количество лекарственного средства.

5.7.2.3 **Условия хранения во время испытаний**

Лекарственное средство следует хранить в условиях, рекомендованных в соответствующих информационных материалах (краткой характеристике, листке-вкладыше или инструкции по медицинскому применению[N]) на протяжении всего периода испытаний стабильности во время применения.

Любые другие условия хранения должны быть обоснованы.

5.7.2.4 **Исследуемые параметры**

Следует контролировать соответствующие физические, химические и микробиологические свойства лекарственного средства, подверженные изменениям во время применения. Проводимые испы-

тания должны быть подходящими для конкретных лекарственных форм; тем не менее ниже приведены примеры видов параметров, которые может понадобиться исследовать:

– физические: цвет, прозрачность, целость укупорочной системы, механические включения, размер частиц;

– химические: количественное определение действующих веществ, антимикробных консервантов и антиоксидантов, определение содержания продуктов разложения, pH;

– микробиологические: общее количество жизнеспособных микроорганизмов, стерильность.

5.7.2.5 **Аналитические методики**

Необходимо описать аналитические методики, используемые при проведении исследования; эти методики должны быть полностью валидированы. Следует применять такие методы количественного определения, которые позволяют характеризовать стабильность.

5.7.2.6 **Представление результатов**

Результаты следует обобщить и представить в виде таблиц.

Если это важно, результаты следует представить в виде графиков.

5.7.2.7 **Оценка**

Необходимо привести сделанные заключения, основанные на представленных данных. В случае аномальных результатов их наличие следует объяснить.

Чтобы определить необходимость указания срока и дополнительных условий хранения во время применения, необходимо учитывать данные исследований стабильности в этот период.

5.7.2.8 **Маркировка первичной упаковки**

Срок хранения во время применения следует указывать на этикетке. Кроме того, следует оставлять место (если позволяет размер этикетки), где потребитель может написать дату первого вскрытия контейнера или дату, до которой допускается использование лекарственного средства.

5.7.2.9 **Краткая характеристика лекарственного средства, листок-вкладыш,** инструкция по медицинскому применению[N] **и маркировка вторичной упаковки**

Срок хранения и рекомендации по хранению во время применения (если они необходимы) следует указывать в краткой характеристике лекарственного средства, листке-вкладыше, инструкции по медицинскому применению[N] и в тексте маркировки на вторичной (картонной) упаковке.

5.8 Максимальный срок хранения стерильных лекарственных средств после первого вскрытия упаковки или после подготовки к применению

5.8.1 Общие сведения

Положения этого подраздела применимы ко всем стерильным лекарственным средствам для человека за исключением радиоактивных лекарственных препаратов, экстемпоральных лекарственных средств или модифицированных препаратов для немедленного использования.

Поскольку трудно прогнозировать все возможные условия, при которых лекарственное средство будут открывать, разводить, подготавливать, хранить и т.д., потребитель (например, медицинский персонал[N]) несет ответственность за сохранение качества лекарственного средства, которое вводится пациенту. Чтобы помочь потребителю сохранить качество лекарственного средства, заявитель должен провести необходимые исследования и предоставить соответствующую информацию (например, в краткой характеристике лекарственного средства, инструкции по медицинскому применению[N], листке-вкладыше, на этикетке) с учетом примеров, приведенных ниже курсивом.

Заявителю следует учитывать также рекомендации ГФУ или Европейской Фармакопеи или другой соответствующей фармакопеи относительно времени и условий хранения отдельных категорий стерильных лекарственных средств после первого вскрытия упаковки.

В этом подразделе рассматривается время между вскрытием упаковки с лекарственным средством и введением его пациенту; продолжительность самого процесса введения во внимание не принимается.

5.8.2 Стерильные лекарственные средства, не содержащие консервантов

5.8.2.1 **Общие формулировки**

Была доказана химическая и физическая стабильность в процессе применения в течение ***x*** *часов/дней при температуре* ***y*** *°C.*

С микробиологической точки зрения данное лекарственное средство следует применять немедленно кроме случаев, когда способ вскрытия/подготовки/разведения исключает возможность микробной контаминации.

Если данное лекарственное средство не используется немедленно, то ответственность за время и условия хранения в процессе применения возлагается на потребителя.

5.8.2.2 **Специальный текст для инфузионных или инъекционных лекарственных средств**

Была доказана химическая и физическая стабильность в процессе применения в течение ***x*** *часов/дней при температуре* ***y*** *°C.*

С микробиологической точки зрения данное лекарственное средство следует применять немедленно. Если его не используют немедленно, то ответственность за время и условия хранения в процессе применения возлагается на потребителя. Как правило, время хранения не должно превышать 24 ч при температуре от 2 °С до 8 °С, кроме случаев, когда подготовка/разведение (и т.д.) проводится в контролируемых асептических условиях, прошедших валидацию.

5.8.3 Водосодержащие стерильные лекарственные средства, в состав которых входят антимикробные консерванты или самоконсервирующиеся средства, а также безводные лекарственные средства (например, масляные)

*Была доказана химическая и физическая стабильность в процессе применения в течение **x** часов/дней при температуре **y** °С.*

*С микробиологической точки зрения после вскрытия контейнера данное лекарственное средство может храниться в течение максимум **z** дней при температуре **t** °С. Ответственность за хранение во время применения в течение другого отрезка времени и при других условиях возлагается на потребителя.*

Заявитель должен обосновать значения ***z*** и ***t*** для каждого отдельного случая; как правило, значение ***z*** не должно превышать 28 дней.

5.9 Испытания стабильности при изменении типа II

В этом подразделе установлены положения относительно проведения испытаний стабильности при изменениях типа II в регистрационном досье после регистрации лекарственного средства. Подраздел 5.9 дополняет положения подраздела 5.4.

Примечание. В ЕС изменения относительно первоначальной заявки делятся на изменения типа I и типа II. Изменения типа II — существенные изменения, которые включают изменения действующего вещества, силы действия, лекарственной формы и путей введения; к ним относятся также другие изменения, специфичные для определенных ветеринарных лекарственных препаратов. При изменении типа II требуется полная научная оценка. Изменения типа I (IA и IB) — несущественные изменения, при которых требуется предоставлять уведомления; они могут быть одобрены при соблюдении определенных условий и наличии предусмотренных документов. Любое изменение, которое классифицировано как изменение типа I, но при внесении которого не могут быть соблюдены установленные условия, рассматривается как изменение типа II (см. приложение В, [6,32,33]).

В этом подразделе приведены примеры данных по стабильности действующих веществ и/или лекарственных средств, требуемых при изменениях типа II в регистрационных досье. Можно не следовать приведенным рекомендациям, если существуют научно обоснованные причины использования альтернативных подходов.

В этом подразделе даны общие указания относительно испытаний стабильности, однако на практике допускается достаточная гибкость в случае особых ситуаций, связанных с разными научными подходами или характеристиками оцениваемого вещества.

Необходимые исследования стабильности всегда следует продолжать в течение всего утвержденного периода до проведения повторных испытаний (для действующего вещества) или всего срока хранения (для лекарственного средства), а при появлении любых проблем относительно стабильности при хранении необходимо информировать компетентные уполномоченные органы.

Положения этого подраздела применимы к действующим веществам, полученным путем химического синтеза, и соответствующим лекарственным средствам; они не применимы к радиоактивным лекарственным средствам, биологическим лекарственным средствам и лекарственным препаратам, произведенным с помощью биотехнологии.

Цель этого подраздела — указать объем данных по стабильности, которые необходимо представить в компетентные уполномоченные органы при определенных видах изменений типа II.

Изменения относительно действующих веществ и лекарственных средств представлены большим набором ситуаций.

В этом подразделе рассматривается информация, требуемая относительно действующих веществ и/или лекарственных средств при следующих часто встречающихся изменениях (если эти изменения не могут быть отнесены к изменениям типа I)[N]:

— изменение в процессе производства действующего вещества;

— изменение в составе лекарственного средства;

— изменение первичной упаковки лекарственного средства.

Объем и план испытаний стабильности при изменениях и вариациях должен основываться на знаниях и приобретенном опыте относительно действующих веществ и лекарственных средств.

Необходимо принимать во внимание такую информацию:

а) для действующих веществ:

1) данные о стабильности, включая результаты стрессовых испытаний;

2) дополнительные данные, подтверждающие стабильность;

3) первичные данные ускоренных и долгосрочных испытаний;

б) для лекарственных средств:

1) дополнительные данные, подтверждающие стабильность;

2) первичные данные ускоренных и долгосрочных испытаний.

Заявитель должен исследовать, влияют ли изменения на характеристики качества действующих веществ и/или лекарственных средств и, следовательно, на их стабильность.

Если требуется представление данных по стабильности, то выбирать условия проведения испытаний следует согласно положениям подраздела 5.1.

5.9.1 Изменение в процессе производства действующего вещества

В случае таких изменений приемлемыми могут считаться такие подходы:

а) Изменения, связанные с модификациями одного или нескольких этапов такого же способа синтеза.

Если характеристики качества (например, физические характеристики, профиль примесей) действующего вещества ухудшаются, то требуются данные сравнительных ускоренных и долгосрочных исследований стабильности действующего вещества, полученного в процессе синтеза до и после внесения изменения:

1) для действующего вещества, известного как стабильное*: в течение 3 месяцев относительно одной серии, по меньшей мере, опытно-промышленного масштаба;

2) для действующего вещества, известного как нестабильное: в течение 6 месяцев относительно одной серии, по меньшей мере, опытно-промышленного масштаба.

При изменениях на заключительной стадии процесса производства действующего вещества (например, новый растворитель, условия кристаллизации) могут требоваться дополнительные данные по стабильности готового лекарственного средства в случае твердых лекарственных форм, для которых физические характеристики действующего вещества могут влиять на стабильность. Такие исследования стабильности в условиях ускоренных и долгосрочных испытаний необходимо проводить в течение 3 месяцев относительно двух опытно-промышленных серий.

б) Изменение, связанное с заменой способа синтеза действующего вещества.

Требуются данные сравнительных исследований стабильности действующего вещества, полученного с помощью предыдущего и нового способов синтеза, в условиях ускоренных и долгосрочных испытаний в течение 6 месяцев относительно трех серий, по меньшей мере, опытно-промышленного масштаба.

В случае изменения в спецификации на действующее вещество, полученное с помощью нового способа синтеза, а также если изменение может повлиять на стабильность лекарственного средства (например, изменение физических характеристик, увеличение содержания продуктов разложения), могут потребоваться дополнительные данные исследования стабильности соответствующего(их) лекарственного(ых) средства (средств) в условиях ускоренных и долгосрочных испытаний в течение 3 месяцев относительно двух серий, по меньшей мере, опытно-промышленного масштаба.

5.9.2 Изменение в составе лекарственного средства

В случае изменения в составе лекарственного средства, которое не отнесено к изменению типа I, как приемлемые могут рассматриваться приведенные ниже подходы.

Если действующее вещество известно как стабильное, то для традиционных лекарственных форм (например, твердые лекарственных формы с нерегулируемым высвобождением и растворы) требуются данные сравнительных исследований стабильности в течение 6 месяцев в условиях долгосрочных и ускоренных испытаний относительно двух серий опытно-промышленного масштаба.

Если действующее вещество известно как нестабильное или лекарственная форма является критичной (например, формы с пролонгированным высвобождением), требуются данные сравнительных исследований стабильности в течение 6 месяцев в условиях долгосрочных и ускоренных испытаний относительно трех серий опытно-промышленного масштаба.

5.9.3 Изменение первичной упаковки лекарственного средства

Во всех случаях изменения первичной упаковки лекарственного средства, которое не отнесено к изменению типа I, приемлем приведенный ниже подход.

Если упаковка обладает меньшими защитными свойствами или существует риск взаимодействия (в основном для мягких или жидких лекарственных форм), требуются данные сравнительных исследований стабильности в течение 6 месяцев в условиях долгосрочных и ускоренных испытаний относительно трех серий лекарственного средства опытно-промышленного масштаба.

5.9.4 Последующие исследования

При всех описанных изменениях (5.9.1–5.9.3) первые три промышленные серии, произведенные после утверждения изменения, должны пройти долгосрочные испытания стабильности с использованием таких же протоколов испытания стабильности, которые описаны в предыдущих подразделах. Результаты испытаний стабильности (при их наличии) следует представить в компетентные уполномоченные органы.

** Действующее вещество считается стабильным, если оно соответствует спецификации, установленной заявителем, или официальной (фармакопейной) спецификации при хранении в течение 2 лет при температуре 25 °С и относительной влажности 60 % и при хранении в течение 6 месяцев при температуре 40 °С и относительной влажности 75 %.*

5.9.5 Дополнительные указания

Если представленные данные долгосрочных (при температуре 25 °С и относительной влажности 60 %) и ускоренных (при температуре 40 °С и относительной влажности 75 %) испытаний свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния изменения на стабильность лекарственного средства, как правило, может быть оставлен изначально установленный срок хранения; при этом необходимо основываться на сравнении изначально представленных и новых данных. Однако если данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии изменения на стабильность лекарственного средства, может быть установлен новый срок хранения. В таких обстоятельствах возможно применение экстраполяции данных*.

5.10 Данные по стабильности для заявок на регистрацию в государствах, расположенных в климатических зонах III и IV

5.10.1 Общие сведения

В этом подразделе изложен подход к более широкому применению положений подраздела 5.1, а также кратко описан объем данных по стабильности для нового действующего вещества или лекарственного средства. Этот объем данных считается достаточным для включения в заявку на регистрацию в государствах, расположенных в климатических зонах III и IV.

В подразделе 5.1 описан объем данных по стабильности для регистрации в государствах, расположенных в климатических зонах I и II. Необходимо соблюдать положения подраздела 5.1 при получении данных по стабильности для регистрации лекарственных средств в разных странах или регионах, находящихся в зонах I и II, в том числе в Украине[N], государствах ЕС, США, Японии. Для государств, расположенных в климатических зонах III и IV, объем данных, описанный в подразделе 5.1, можно считать приемлемым за исключением данных для некоторых условий хранения. Подход к классификации стран в соответствии с климатическими зонами I, II, III и IV приведен в литературе (см. приложение В, [29,30]) и в приложении Б к настоящему руководству.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала руководство «Stability testing of pharmaceutical product containing well established drug substances in conventional dosage forms»**, которое было актуализировано на 37-м заседании Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям на лекарственные средства (Женева, 22–26 октября 2001 г.). В руководстве ВОЗ описаны рекомендации по испытаниям стабильности, включая условия хранения для всех четырех климатических зон.

Рекомендации по испытаниям стабильности, приведенные в этом подразделе, основаны на положениях подраздела 5.1 и указанного руководства ВОЗ. Чтобы гармонизировать условия хранения при долгосрочных испытаниях для зон III и IV, в подразделе 5.1 установлены следующие промежуточные условия хранения («Общий случай») для зон I и II: температура (30±2) °С и относительная влажность (65±5) %. Такие условия (температура (30±2) °С и относительная влажность (65±5) %) могут являться также подходящей альтернативой при выборе условий долгосрочных испытаний для зон I и II вместо температуры (25±2) °С и относительной влажности (60±5) %.

Настоящий подраздел содержит рекомендации относительно условий долгосрочного хранения при испытании стабильности нового действующего вещества или лекарственного средства для регистрации в государствах, находящихся в климатических зонах III и IV.

5.10.2 Руководящие указания

5.10.2.1 **Связь с другими подразделами настоящего руководства**

Положениями этого подраздела необходимо руководствоваться совместно с подразделами 5.1, 5.2, 5.3, 5.5 и 5.6, а также руководством ICH Q5C**. Если в подразделе 5.10 не описаны конкретные альтернативы, необходимо следовать рекомендациям подраздела 5.1. В этом подразделе не приводятся повторно перечисленные ниже части подраздела 5.1, которые можно считать общими для регистрации на любой территории мира: «Стрессовые испытания», «Выбор серий», «Система контейнер/укупорочный элемент», «Спецификация», «Частота проведения испытаний», «Обязательство продолжать испытания стабильности», «Оценка данных», «Указания/маркировка», а также условия хранения для действующих веществ или лекарственных средств, предназначенных для хранения в холодильнике или в морозильной камере.

5.10.2.2 **Условия хранения**

5.10.2.2.1 Общий случай

Рекомендуемые условия хранения для «общего случая» при долгосрочных и ускоренных испытаниях для климатических зон III и IV приведены в таблице 5.10.1.

** Если полученные в реальном времени данные подтверждены результатами ускоренных испытаний стабильности, то может быть установлен срок хранения, который превышает продолжительность исследований в реальном времени. Как правило, путем экстраполяции допускается устанавливать срок хранения, равный двойной продолжительности исследований в реальном времени. Однако максимальный срок хранения, установленный путем экстраполяции, не должен превышать трех лет.*

*** Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.*

Таблица 5.10.1

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	(30±2) °С и (65±5) %	12
Ускоренные	(40±2) °С и (75±5) %	6

Для климатических зон III и IV не приведены рекомендации относительно промежуточных условий хранения. Таким образом, данные испытаний при промежуточных условиях хранения не важны, если применяются принципы экстраполяции для установления периода до проведения повторных испытаний или срока хранения, описанные в подразделе 5.6.

5.10.2.2.2 Лекарственные средства, упакованные в полупроницаемые контейнеры

Рекомендуемые условия хранения при долгосрочных и ускоренных испытаниях для содержащих воду лекарственных средств, которые находятся в полупроницаемых контейнерах, для климатических зон III и IV приведены в таблице 5.10.2.

Таблица 5.10.2

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	(30±2) °С и (35±5) %	12
Ускоренные	(40±2) °С и (25±5) %	6

Как указано в подразделе 5.1, приемлемый подход для определения степени потери воды при стандартной относительной влажности заключается в умножении степени потери воды, определенной при альтернативной относительной влажности при той же температуре, на коэффициент степени потери воды (ниже в таблице 5.10.3 приведены примеры). Коэффициенты степени потери воды при данной температуре рассчитывают по общей формуле:

(100 — стандартная отн. влажность, %)/(100 — альтернативная отн. влажность, %).

Таблица 5.10.3

Альтернативная относительная влажность	Стандартная относительная влажность	Коэффициент степени потери воды
65 %	35 %	1,9
75 %	25 %	3,0

Можно использовать также обоснованные коэффициенты степени потери воды в условиях влажности, отличающиеся от условий, приведенных в таблице 5.10.3. При этом необходимо доказать линейность степени потери воды при альтернативной относительной влажности в течение периода хранения.

5.10.2.2.3 Испытания при повышенной температуре и/или экстремальных значениях влажности

Особые условия транспортирования и особые климатические условия, выходящие за рамки условий хранения, рекомендуемых в подразделе 5.10, необходимо подтвердить дополнительными данными. Например, такие данные могут быть получены при исследованиях одной серии лекарственного средства, проведенных в течение 3 месяцев при температуре 50 °С и влажности окружающей среды для того, чтобы учесть условия экстремально высокой температуры и экстремально низкой влажности, а также при температуре 25 °С и относительной влажности 80 % для того, чтобы учесть условия экстремально высокой влажности.

Испытания стабильности в условиях высокой влажности (например, при температуре 25 °С и относительной влажности 80 %) рекомендуются для твердых лекарственных форм в упаковке, проницаемой для воды и пара, например, для таблеток в блистерах ПВХ/алюминий, предназначенных для размещения на рынке на территориях с экстремально высокой влажностью в зоне IV. Однако для твердых лекарственных форм в первичной упаковке, не пропускающей водяные пары, например, в блистерах алюминий/алюминий, испытания стабильности при хранении в условиях экстремально высокой влажности считаются необязательными.

5.10.2.3 **Дополнительные указания**

Если нельзя доказать, что показатели качества действующего вещества или лекарственного средства будут оставаться в пределах критериев приемлемости при температуре (30±2) °С и относительной влажности (65±5) % на протяжении предлагаемого периода до проведения повторных испытаний или срока хранения, следует рассмотреть необходимость принятия следующих мер: (1) сократить период до проведения повторных испытаний или срок хранения, (2) использовать систему контейнер/укупорочный элемент с более сильными защитными свойствами или (3) привести дополнительные предостерегающие указания в маркировке.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(обязательное)

ДЕКЛАРИРОВАНИЕ УСЛОВИЙ ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.1 Декларирование условий хранения готовых лекарственных средств

А.1.1 Общие сведения

Соответствующие условия хранения, согласующиеся с указанными в краткой характеристике лекарственного средства, следует включать в инструкцию по медицинскому применению[N], листок-вкладыш и, при необходимости, указывать на этикетке лекарственного средства. Условия хранения лекарственных средств должны основываться на оценке исследований стабильности, проводимых относительно готового лекарственного средства. Условия хранения действующих веществ должны базироваться на оценке исследований стабильности, проводимых относительно действующего вещества. Подробные сведения об условиях, рекомендуемых для таких исследований стабильности, приведены в подразделе 5.1. Для долгосрочных исследований выбраны следующие условия: температура 25 °С и относительная влажность 60 %; данные таких исследований должны быть подтверждены результатами ускоренных испытаний. Выбор условий для долгосрочных исследований основан на информации о средней кинетической температуре в различных климатических зонах. Средняя кинетическая температура включает ежегодные изменения, т.е. самые низкие и самые высокие температуры в течение зимы и лета. Таким образом, хранение при постоянной температуре 25 °С во время долгосрочных исследований стабильности охватывает воздействие фактической температуры, которая соответствует условиям окружающей среды, включая отклонения от 25 °С.

Цель этого приложения — установить унифицированные формулировки для указания условий хранения в маркировке лекарственных средств и определить случаи, когда их следует применять.

Это приложение дополняет подразделы 5.1–5.10 настоящего руководства; его положения применимы для всех категорий лекарственных средств.

А.1.2 Основные указания условий хранения

Условия хранения должны быть такими, чтобы потребитель мог их соблюдать; следовательно, необходимо ограничить указания условий хранения такими, которые достижимы на практике. Основанием для выбора условий хранения должны служить результаты исследований стабильности, представленные на момент подачи регистрационного досье; таким образом, должна существовать прямая связь между указанием условий хранения на этикетке и представленными показателями стабильности готового лекарственного средства. Неприемлемо использование таких терминов, как «комнатная температура» или «условия окружающей среды».

Таблица А.1

Условия проведения испытаний, при которых подтверждена стабильность (температура/относительная влажность)	Указание, требуемое в маркировке	Дополнительное указание в маркировке* (если необходимо)	Указание в краткой характеристике, листке-вкладыше и инструкции по применению[N]
25 °С/60 % (долгосрочные испытания) 40 °С/75 % (ускоренные испытания) или 30 °С/65 % (долгосрочные испытания) 40 °С/75 % (ускоренные испытания)	Нет	«Не охлаждать» или «Не замораживать»	«Для лекарственного препарата не требуются специальные условия хранения»
25 °С/60 % (долгосрочные испытания) 30 °С/60 % или 65 % (промежуточные испытания) или 30 °С/65 % (долгосрочные испытания)	«Хранить при температуре не выше 30 °С»	«Не охлаждать» или «Не замораживать»	«Хранить при температуре не выше 30 °С»
25 °С/60 % (долгосрочные испытания)	«Хранить при температуре не выше 25 °С»	«Не охлаждать» или «Не замораживать»	«Хранить при температуре не выше 25 °С»
(5±3) °С (долгосрочные испытания)	«Хранить в холодильнике» или «Хранить и транспортировать в холодильнике»**	«Не замораживать»	«Хранить в холодильнике (при температуре от +2 °С до +8 °С) » или «Хранить и транспортировать в холодильнике (при температуре от +2 °С до +8 °С)»**
Ниже 0 °С	«Хранить в морозильной камере» или «Хранить и транспортировать в морозильной камере»***		«Хранить в морозильной камере» (указать диапазон температур) или «Хранить и транспортировать в морозильной камере»*** (указать диапазон температур)

* В зависимости от лекарственной формы и свойств лекарственного средства может возникнуть опасность снижения качества вследствие физических изменений при воздействии низких температур. Также в некоторых случаях низкие температуры могут оказывать воздействие на упаковку. Чтобы обратить внимание на такую возможность, может быть необходимым дополнительное указание в маркировке.

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

*** Такое указание следует использовать, только если это необходимо.

В маркировке лекарственных средств, размещаемых на рынке Украины, необходимо применять точные формулировки, приведенные в таблице А.1. Другие указания в маркировке допускаются только в тех случаях, если этого нельзя избежать, а также если документально подтверждено, что приведенные выше основные условия хранения являются неподходящими. Альтернативное предложение должно быть подтверждено соответствующими данными; предложенные условия хранения должны быть достижимы на практике.

А.1.3 Другие специальные указания относительно хранения

Лекарственные средства следует помещать в упаковку, обеспечивающую стабильность и предотвращающую снижение качества. Указание в маркировке специальных условий хранения не следует использовать для компенсации неправильно выбранной упаковки или упаковки низкого качества. Тем не менее, чтобы подчеркнуть необходимость специальных мер предосторожности для потребителя, могут быть применены следующие указания, представленные в таблице А.2.

Таблица А.2

	Проблема при хранении	Дополнительные указания в маркировке* в зависимости от упаковки
1	Чувствительность к влаге	Хранить в плотно укупоренном контейнере***
2	Чувствительность к влаге	Хранить в оригинальной упаковке
3	Чувствительность к свету**	Хранить в оригинальном контейнере
4	Чувствительность к свету**	Держать контейнер*** в наружной пачке

* В инструкции по медицинскому применению[N], листке-вкладыше и на вторичной упаковке (если на ней имеется место) следует привести обоснование подобных указаний в маркировке (например, «для защиты от воздействия света»).
** Информация об определении чувствительности к свету приведена в подразделе 5.2.
*** Следует использовать название конкретного контейнера (например, флакон, блистер и т.п.).

В маркировке лекарственных средств, размещаемых на рынке Украины, необходимо применять точные формулировки, приведенные в таблице А.2.

А.2 Декларирование условий хранения для действующих веществ

Для формулировки указаний относительно условий хранения действующих веществ следует руководствоваться приведенными выше принципами, разработанными в отношении стандартных указаний по условиям хранения готовых лекарственных средств.

Для веществ, которые следует хранить/транспортировать в холодильнике или морозильной камере, в маркировке необходимо указывать диапазон температур.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

КЛАССИФИКАЦИЯ КЛИМАТИЧЕСКИХ ЗОН

Таблица Б.1 — Климатические зоны и климатические условия

Климатические условия	Зона I* Умеренный климат	Зона II* Средиземноморский (субтропический) климат	Зона III Жаркий сухой климат или жаркий с умеренной относительной влажностью	Зона IV Очень жаркий/влажный климат
Средняя годовая температура	<20 °C	20,5–24,0 °C	>24 °C	>24 °C
Средняя кинетическая температура (фактическая температура)	21 °C	26 °C	31 °C	31 °C
Средняя годовая относительная влажность	45 %	60 %	40 %	70 %

** Зоны I и II — зоны, в которых расположены Украина[N], государства ЕС, США и Япония.*

ПРИЛОЖЕНИЕ В
(справочное)

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Настанова 42-3.1:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. – Київ, МОЗ України, 2004

(Руководство 42-3.1:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка. – Киев, МЗ Украины, 2004)

2. Настанова 42-3.2:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності. – Київ, МОЗ України, 2004

(Руководство 42-3.2:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Спецификации: контрольные испытания и критерии приемлемости. – Киев, МЗ Украины, 2004)

3. Настанова 42-3.4:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів. – Київ, МОЗ України, 2004

(Руководство 42-3.4:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Производство готовых лекарственных средств. – Киев, МЗ Украины, 2004)

4. Фармацевтический сектор: Общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС / Под ред. А.В. Стефанова (пред. редкол.) и др.; Авт.-сост.: В.А. Усенко, Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая и др. – К.: МОРИОН, 2002. – 256 с.

5. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: МОРИОН, 2001. – 472 с.

6. The rules governing medicinal products in the European Union. – V. 2. – Notice to Applicants. – V. 2C. – Regulatory Guidelines. – Guideline on the Categorisation of New Applications (NA) versus Variations Applications (V). – Brussels: European Commission. – January 2002

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. – Т. 2. – Информация для заявителей. – Т. 2С. – Регулятивные руководства. – Руководство в отношении отнесения заявок к категории новых заявок (НЗ) или заявок на внесение изменений (ИЗМ). – Брюссель: Европейская Комиссия. – Январь, 2002)

7. CPMP/ICH/2736/99corr (Q1A R) Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products. Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products (revision), 2000

(CPMP/ICH/2736/99 corr (Q1A R) Руководящие указания по испытаниям стабильности: испытания стабильности новых лекарственных веществ и препаратов (пересмотрено), 2000)

8. CPMP/ICH/279/95 (Q1B) Photostability testing of new active substances and medicinal products. Note for guidance on the photostability testing of new active substances and medicinal products, 1996

(CPMP/ICH/279/95 (Q1B) Руководящие указания по испытанию светостабильности новых действующих веществ и лекарственных средств, 1996)

9. CPMP/ICH/280/95 (Q1C) Note for guidance on stability testing: requirements for new dosage form, 1996

(CPMP/ICH/280/95 (Q1C) Руководящие указания по испытаниям стабильности: требования относительно новых лекарственных форм, 1996)

10. CPMP/QWP/122/02 Rev 1 Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products, 2003

(CPMP/QWP/122/02 Rev 1 Руководство по испытаниям стабильности: испытания стабильности существующих действующих веществ и соответствующих готовых лекарственных средств, 2003)

11. CPMP/ICH/4104/00 (Q1D) Note for guidance on bracketing and matrixing for stability testing of drug substances and drug products, 2002

(CPMP/ICH/4104/00 (Q1D) Руководящие указания относительно брэкетинга и составления матриц для испытаний стабильности лекарственных веществ и лекарственных средств, 2002)

12. CPMP/QWP/2934/99 Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products, 2001

(CPMP/QWP/2934/99 Руководящие указания по испытаниям стабильности лекарственных средств для человека во время применения, 2001)

13. CPMP/QWP/159/96 corr Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution, 1998

(CPMP/QWP/159/96 corr Руководящие указания относительно максимального срока хранения стерильных препаратов для человека после первого вскрытия или подготовки к применению, 1998)

14. CPMP/QWP/576/96 Note for guidance on stability testing for a type II variation to a marketing authorization, 1998

(CPMP/QWP/576/96 Руководящие указания по испытаниям стабильности при изменении типа II в торговой лицензии, 1998)

15. CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances. Annex to Note for guidance on stability testing of new drug substances and products. Annex to Guideline on stability testing of existing active substances and related finished products, 2003

(CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Руководство по декларированию условий хранения: А: в информационных материалах для лекарственных средств; В: для действующих веществ. Приложение к руководящим указаниям по испытаниям стабильности новых лекарственных веществ и препаратов. Приложение к руководству по испытаниям стабильности существующих действующих веществ и соответствующих готовых лекарственных средств, 2003)

16. CPMP/ICH/420/02 (Q1E) Note for guidance on evaluation of stability data, 2003 (CPMP/ICH/420/02 (Q1E) Руководящие указания относительно оценки данных по стабильности, 2003)

17. CPMP/ICH/421/02 (Q1F) Note for guidance on stability data package for registration applications in climatic zones III and IV, 2003

(CPMP/ICH/421/02 (Q1F) Руководящие указания относительно данных по стабильности для заявок на регистрацию в климатических зонах III и IV, 2003)

18. Quinine Actinometry as a method for calibrating ultraviolet radiation intensity in light-stability testing of pharmaceuticals / Yoshioka S. et al. // Drug Development and Industrial Pharmacy. — 1994. — 20 (13). — P. 2049–2062.

19. Cartensen J.T. Stability and Dating of Solid Dosage Forms // Pharmaceuticals of Solids and Solid Dosage Forms. — 1977, Wiley-Interscience. — P. 182–185.

20. Ruberg S.J., Stegeman J.W. Pooling Data for Stability Studies: Testing the equality of Batch Degradation Slopes // Biometrics. — 1991. — 47. — P. 1059–1069.

21. Ruberg S.J., Hsu J.C. Multiple Comparison Procedures for Pooling Batches in Stability Studies Technometrics // 1992. — 34. — P. 465–472.

22. Shao J., Chow S.C. Statistical Inference in Stability Analysis // Biometrics. — 1994. — 50. — P. 753–763.

23. Murphy J.R., Weisman D. Using Random Slopes for Estimating Shelf-life // Proceedings of American Statistical Association of the Biopharmaceutical Section. — 1990. — P. 196–200.

24. Yoshioka S., Aso Y., Kojima S. Assesment of Shelf-life Equivalence of Pharmaceutical Products // Chem. Pharm. Bull. — 1997. — 45. — P. 1482–1484.

25. Chen J.J., Ahn H., Tsong Y. Shelf-life Estimation for Multifactor Stability Studies // Drug Inf. Journal. — 1997. — 31. — P. 573–587.

26. Fairweather W., Lin T.D., Kelly R. Regulatory, Design and Analysis Aspects of Complex Stability Studies // J. Phar. Sci. — 1995. — 84. — P. 1322–1326.

27. Schumacher P. Aktuella Fragen zur Haltbarkeit von Arzneimitteln [Current questions on drug stability] Pharmazeutische Zeitung. — 1974. — 119. — P. 321–324.

28. Grimm W. Storage conditions for Stability Testing — long term testing and stress tests // Drugs made in Germany. — 1985 (Part I). — 28. — P. 196–202. — 1986 (Part II). — 29. — P. 39–47.

29. Dietz R., Feilner K., Gerst F., Grimm W. Drug Stability Testing — Classification of countries according to climatic zone // Drugs made in Germany. — 1993. — 36. — P. 99–103.

30. Grimm W. Extension of the International Conference on Harmonization Tripartite Guideline for Stability Testing of new Drug Substances and Products to Countries of Climatic Zones III and IV // Drug Development and Industrial Pharmacy. — 1998. — 24. — P. 313–325.

31. Haynes J.D. J. Pharm. Sci. — 1971. — 60. — P. 927–929.

32. The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 2. — Notice to Applicants. — V. 2C. — Regulatory Guidelines. — Guideline on Dossier Requirements for Type IA and Type IB Notifications. — European Comission. — July 2003

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 2. — Информация для заявителей. — Т. 2С. — Регулятивные руководства. — Руководство по требованиям к досье при уведомлениях об изменениях типа IA и типа IB. — Европейская Комиссия. — Июль, 2003)

33. Comission Regulation (EC) № 1085/2003 of 3 June 2003 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization for medicinal products for human use and veterinary medicinal products falling within the scope of Council Regulation (EEC) № 2309/93 // Official Journal of the European Union. — L 159, 27.6.2003. — P. 24–45

(Постановление Комиссии (ЕС) № 1085/2003 от 3 июня 2003 г. относительно оценки изменений, вносимых в условия торговой лицензии на лекарственные средства для применения у человека и на ветеринарные лекарственные средства, находящиеся в сфере действия Постановления Совета (ЕЕС) № 2309/93 // Official Journal of the European Union. — L 159, 27.6.2003. — P. 24–45)