



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения



RegLek

# Предоставление данных по изучению стабильности по процедурам ЕАЭС

Беланова Алла Ивановна

Главный эксперт управления № 3 по качеству ЛС  
Центра экспертизы и контроля готовых  
лекарственных средств, 18.11.2022

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Регистрация ЛП в референтном государстве**

**Процедура приведения регистрационного досье ЛП, зарегистрированного до вступления в силу соглашения о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках Евразийского экономического союза**

**Внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного ЛП**

**Требования к исследованию стабильности лекарственных  
препаратов и фармацевтических субстанций**  
утверждены Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии  
от 10 мая 2018 г. № 69

**Правила проведения исследований биологических  
лекарственных средств Евразийского экономического союза**  
утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии  
от 3 ноября 2016 г. № 89

Общие требования  
при исследовании  
стабильности  
**АФС и ЛП**  
в рамках  
процедуры  
регистрации ЛП







**основные**  
**Долгосрочные**

**дополнительные**  
**Ускоренные**  
**Промежуточные**  
**Стрессовые**  
**Фотостабильность**



## Условия испытаний «общий случай»

Наименование испытаний	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность изучения стабильности (месяцы)
Долгосрочные	(25±2)°C и (60±5)% или (30±2)°C и (65±5)% или (30±2)°C и (75±5)%	<b>6*</b> или <b>12**</b>
Промежуточные	(30±2)°C и (65±5)%	<b>6</b>
Ускоренные	(40±2) °C и (75±5) %	<b>6</b>



### АФС

**несоответствие  
спецификации**



### ЛП

**превышение/несоответствие**

**-содержания действующего вещества**  
изменение на 5 % и более по сравнению с содержанием в  
начале испытания серии

**-продукты деградации**

превышение содержания свыше критерия приемлемости

**-критерии приемлемости**

внешний вид

физические свойства

функциональные характеристики

значение pH

растворение для 12 единиц дозированного ЛП

### Долгосрочные + Ускоренные


**12 мес**                      **6 мес**

- новая АФС
- новый ЛП
- ЛП, произведённый из существующих АФС, ЛФ с высвобождением, отличным от стандартного или нестабильной АФС





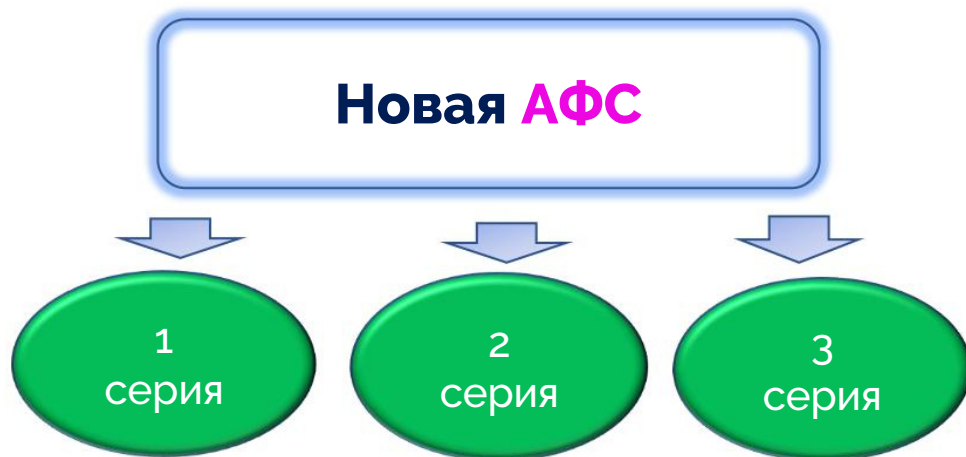
### Долгосрочные + Ускоренные 6 мес 6 мес



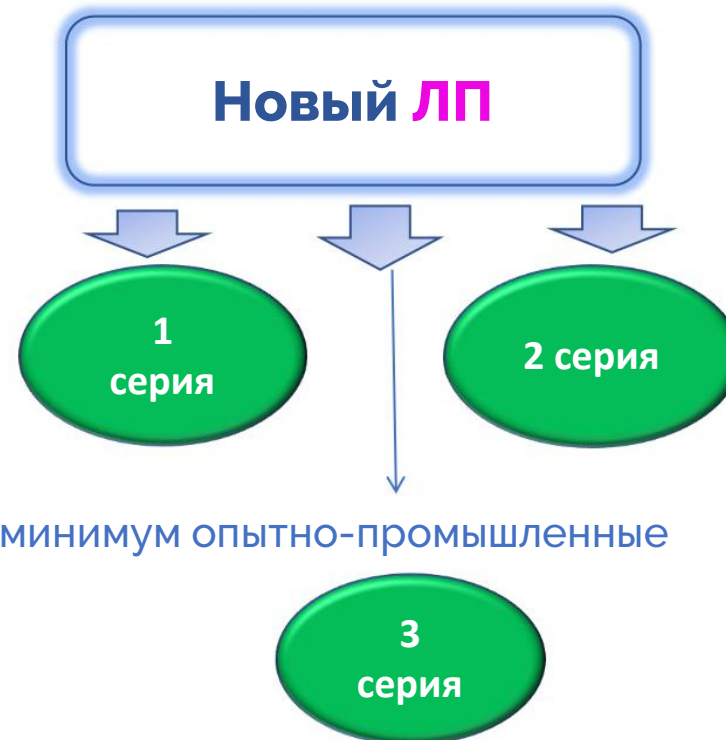
- существующая АФС  
-ЛП, произведённый из  
существующих АФС (АФС  
которых являются  
стабильными) и  
ЛФ со стандартным  
высвобождением



## Выбор серий



как минимум  
опытно-промышленные

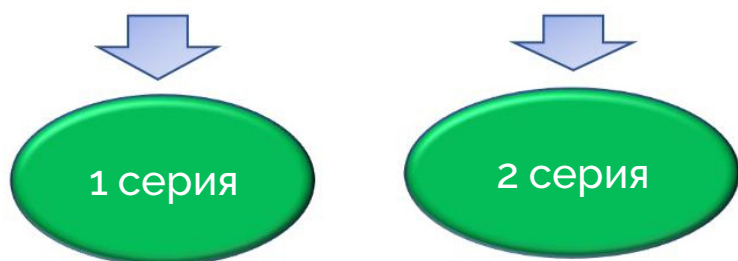


как минимум опытно-промышленные

объем 3-й серии может быть меньше, чем объем  
опытно-промышленной серии



Существующая АФС

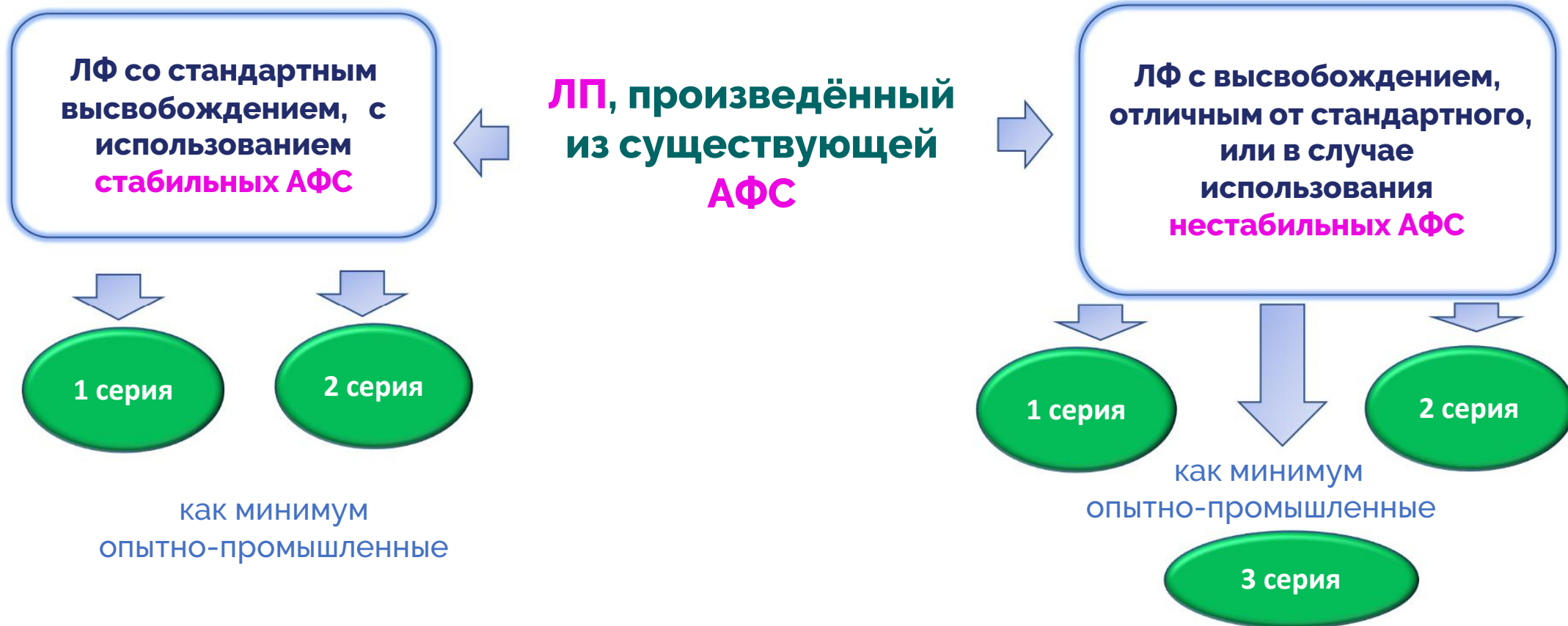


промышленные

или



опытно-промышленные



объём 3-й серии может быть меньше, чем объём опытно-промышленной серии



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

## Срок годности свыше 2 лет



RegLek

**Долгосрочное  
изучение стабильности  
в течение всего  
заявленного срока  
годности**



либо

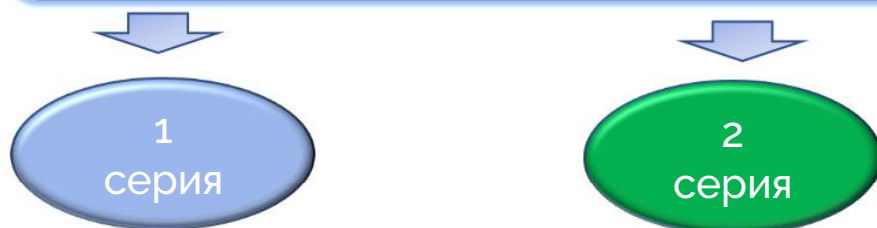
**Экстраполяция**  
(по результатам долгосрочных  
исследований)  
**не более чем на 12 мес**







### ЛП после вскрытия первичной упаковки



как минимум опытно-промышленные  
одна из серий должна быть  
с истекающим сроком годности

Глазные капли  
Растворы  
Мази  
Суспензии  
Эмульсии



- **извлечение** ЛП должно производиться с периодичностью, предусмотренной при использовании ЛП
- **отбор проб** должен происходить в условиях среды, приближенных к реальным

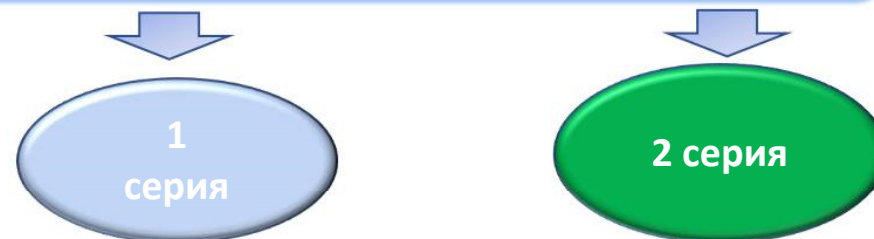
#### Исследования проводятся:

- в **начальной** и **конечной** временной точке предполагаемого срока годности
- по всем показателям качества, которые подвержены изменениям в процессе хранения с обязательным контролем **стерильности** или **микробиологической чистоты**



Концентраты  
Порошки  
Таблетки  
Гранулы  
Лиофилизаты

### ЛП после разведения/восстановления



как минимум опытно-промышленные  
одна из серий должна быть  
с истекающим сроком годности

#### Исследования проводятся:

- в **начальной** и **конечной** временной точке предполагаемого срока годности
- по всем показателям качества, которые подвержены изменениям в процессе хранения с обязательным контролем **стерильности** или **микробиологической чистоты**



### Для лекарственных препаратов, имеющих различную дозировку и разную упаковку

исследования стабильности  
должны быть проведены  
отдельно

для каждой индивидуальной  
дозировки лекарственной формы  
и

каждого размера и типа упаковки  
лекарственного препарата





**Если упаковка жидкого ЛП  
предполагает возможность  
контакта препарата с укупорочным  
материалом, отличным от  
материала контейнера**

**исследование образцов  
в прямом (вертикальном)  
положении  
и  
в перевёрнутом или горизонтальном  
положениях**





пластиковые мешки

мягкие мешки

ПЭНП



ампулы и флаконы

ПЭНП





Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления на регистрацию (мес.)
Долгосрочное	$(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(40 \pm 5) \%$ или $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(35 \pm 5) \%$	<b>12</b>
Промежуточное	$(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и $(35 \pm 5) \%$	<b>6</b>
Ускоренное	$(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и не более 25 %	<b>6</b>



## Полупроницаемая упаковка Коэффициент проницаемости



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

Например: при температуре в 40 °С

расчетная величина

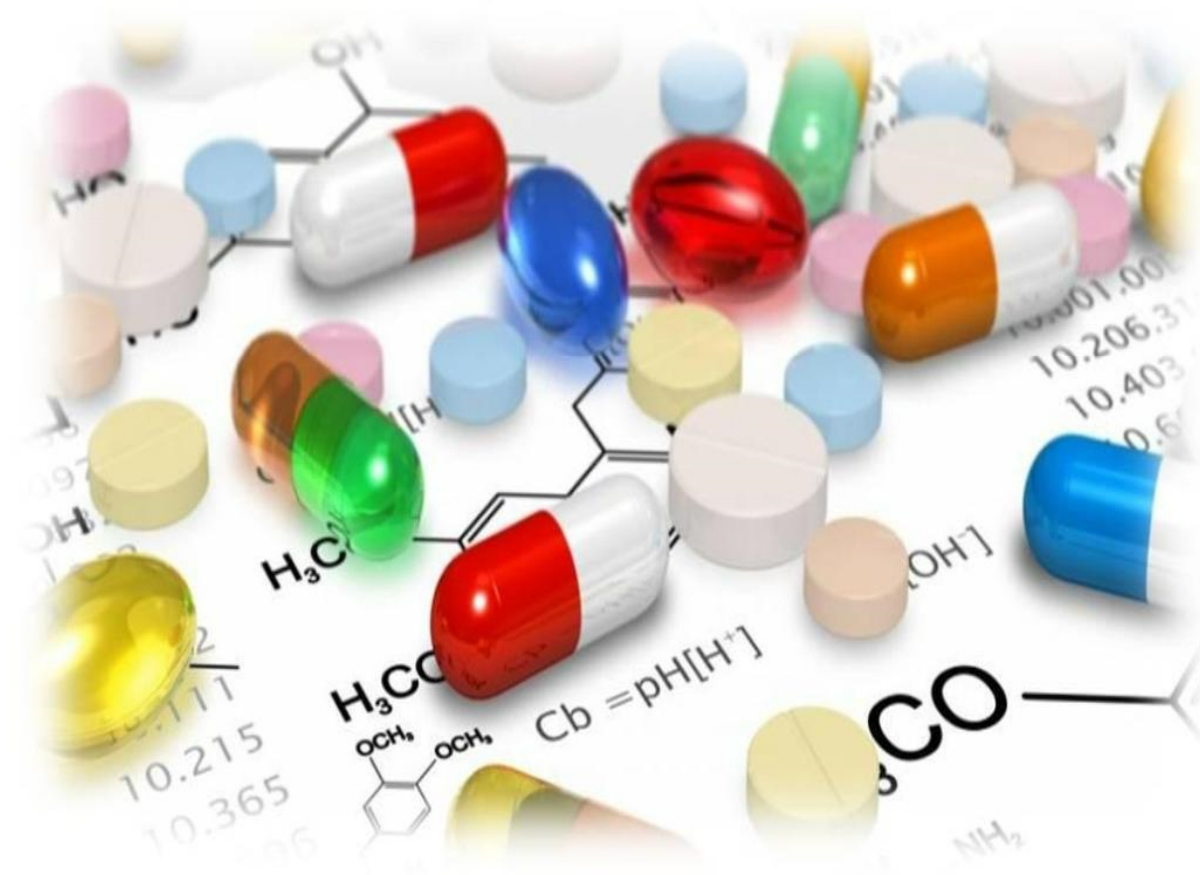
потери в массе (при ОВ 25 %)

=

потере в массе

(при ОВ 75 %) x 3,0

**документы  
регистрационного досье на  
зарегистрированный ЛП  
должны быть  
представлены в формате  
ОТД  
в соответствии с  
приложением № 1  
к Правилам ЕАЭС  
(решение № 78)**





**приложение № 19 к  
Правилам регистрации  
и экспертизы ЛС  
(Решение Совета ЕЭК  
от 03.11.2016 N 78)**

**Изменения I типа  
IA и IB**

**Изменения II типа**



### Б. Изменения качества

### Б.І. Активная фармацевтическая субстанция

### Б.І.г) Стабильность

Б.І.г.1. Изменение периода повторного испытания (периода хранения) или условий хранения активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее, охватывающий период повторного испытания

Необходимые условия

Документы и данные

Процедура

#### а) Период повторного испытания (период хранения)

#### 1. Сокращение

1

1, 2, 3

IA

4. Увеличение или введение периода повторного испытания (периода хранения), подтвержденного данными естественного хранения

–

1, 2, 3

IB



1. Необходимо представить результаты соответствующих исследований стабильности в реальном времени, проведённых на основании соответствующих руководств по стабильности не менее чем на 2 (для биологических лекарственных препаратов – трёх) опытно-промышленных или промышленных сериях активной фармацевтической субстанции, упакованной с помощью зарегистрированного упаковочного материала, и охватывающих весь предлагаемый период повторного испытания или предлагаемые условия хранения.
2. Подтверждение того, что исследования стабильности проведены в соответствии с текущей одобренной программой. Результаты исследования должны подтверждать, что соответствующие одобренные спецификации продолжают соблюдаться.

# Решение № 69 "Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций" от 10 мая 2018 г

## раздел X. Пострегистрационные исследования стабильности

В отношении всех изменений II типа,  
требующих получения данных о стабильности ЛП,  
необходимо

изучить в соответствии с протоколом исследования  
стабильности в условиях долгосрочных исследований

**первую промышленную серию,**

произведенную в соответствии с одобренным изменением.



-изучение стабильности следует проводить по всем показателям качества, которые подвержены изменениям в процессе хранения, в том числе по показателям - микробиологическая чистота, стерильность, бактериальные эндотоксины



- в случае, когда нормы представляют собой интервал значений, в таблицах по изучению стабильности следует приводить фактические значения в числовом выражении (указание «соответствует» неинформативно)

- в таблицах по изучению стабильности следует приводить указание конкретной температуры:  $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$  или  $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$  или  $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$  или  $(2 \pm 2) ^\circ\text{C}$  др., некорректно указание температурного режима в виде интервала, например «от 2 до  $25 ^\circ\text{C}$ » или указания «не выше  $25 ^\circ\text{C}$ »

-изменение содержания действующего вещества в ЛП на 5 % и более по сравнению с содержанием в начале испытания серии является «значительным изменением».

Если в течение 6 месяцев ускоренных испытаний наблюдается «значительное изменение» в любой момент времени, то необходимо дополнительно провести промежуточные испытания ( $(30\pm 2)^\circ\text{C}$  /  $(65\pm 5)\%$ ) в течение 6 месяцев.

Если в течение первых трёх месяцев ускоренных испытаний произошло «значительное изменение», то нет необходимости продолжать данные испытания в течение 6 месяцев.



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения