



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения



# **Критерии и условия к изучению исследованию стабильности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов Евразийского экономического союза с целью внесения изменений в регистрационное досье по качеству.**

Минаева Елена Дмитриевна  
ведущий эксперт  
Управления по качеству  
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

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



# Классификация изменений в регистрационное досье



- ❖ Незначимые изменения IA типа;
- ❖ Незначимые изменения IB типа;
- ❖ Значимые изменения II типа;
- ❖ Расширение регистрации;
- ❖ Неотложное ограничение в целях безопасности.

Также необходимо кодировать рассматриваемое изменение, используя следующую структуру:

X.N.x.n («код изменения»)

Например: Б.І.а.1.б.



# Стабильность активной фармацевтической субстанции (АФС)



1. Производство (Б.І.а)
2. Упаковочно-укупорочная система (Б.І.в)
3. Изменение периода повторного испытания (периода хранения) АФС, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее, охватывающий период повторного испытания (Б.І.г)
4. Изменение условий хранения АФС, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее, охватывающий период повторного испытания (Б.І.г)
5. Изменение утвержденной программы изучения стабильности (Б.І.г)



# Производство (Б.І.а)





# Производство (Б.І.а)



Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства АФС, или изменение производителя АФС (включая, если применимо, площадки по контролю качества), если в регистрационном досье ЛП отсутствует сертификат соответствия Европейской фармакопее, сертификат соответствия Фармакопее Союза или фармакопеям государств-членов:

- внесение нового производителя АФС, обоснованной МФАФС (Б.І.а.1.б);
- предлагаемый производитель использует резко отличающийся способ синтеза или условия производства, которые могут изменить такие важные показатели качества АФС, как качественный и (или) количественный профиль примесей, требующий квалификации, или физико-химические свойства, влияющие на биодоступность (Б.І.а.1.в);
- внесение нового производителя АФС, не имеющей МФАФС и требующей существенного обновления соответствующего раздела регистрационного досье АФС (Б.І.а.1.ж).



# Производство (Б.І.а)



Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления (мес.)	Выбор серий
Долгосрочное	$25 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и $60 \pm 5 \%$ или $30 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и $65 \pm 5 \%$ или $30 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и $75 \pm 5 \%$	<b>6</b>	<b>2</b> промышленные или <b>3</b> опытно-промышленные
Ускоренное	$40 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и $75 \pm 5 \%$	<b>6</b>	



# Производство (Б.І.а)



## Дополнительные данные по стабильности ЛП

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления (мес.)	Выбор серий (объем серий д.б. не меньше, чем объем опытно-промышленной серии)
Долгосрочное	$25 \pm 2$ °С и $60 \pm 5$ % или $30 \pm 2$ °С и $65 \pm 5$ % или $30 \pm 2$ °С и $75 \pm 5$ %	<b>6</b>	<b>2</b>
Ускоренное	$40 \pm 2$ °С и $75 \pm 5$ %	<b>6</b>	



## Изменение процесса производства АФС (Б.І.а.2.)



- значительное изменение процесса производства АФС, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность ЛП (Б.І.а.2.б);
- изменение затрагивает лекарственный растительный препарат, а именно: географический источник, способ производства или приготовления (Б.І.а.2.г).





# Изменение процесса производства АФС (Б.І.а.2.)



Сравнительные данные по стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований АФС до и после ее изменения.

АФС	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления (мес.)	Выбор серий (объем серий д.б. не меньше, чем объем опытно-промышленной серии)
стабильная	<b>3</b>	<b>1</b>
нестабильная	<b>6</b>	<b>3</b>



# Изменение процесса производства АФС (Б.І.а.2.)



## Дополнительные данные по стабильности ЛП

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления (мес.)	Выбор серий (объем серий д.б. не меньше, чем объем опытно-промышленной серии)
Долгосрочное	$25 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и $60 \pm 5 \%$ или $30 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и $65 \pm 5 \%$ или $30 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и $75 \pm 5 \%$	<b>6</b>	<b>2</b>
Ускоренное	$40 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и $75 \pm 5 \%$	<b>6</b>	



# Упаковочно-укупорочная система (Б.І.в)



Качественный и (или) количественный состав упаковочно-укупорочной системы для стерильных АФС.

Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления (мес.)	Выбор серий (объем серий д.б. не меньше, чем объем опытно-промышленной серии)
6	2

Положения настоящего пункта не распространяется на биологические (иммунологические) АФС.



# Стабильность (Б.І.г)



1. Изменение периода повторного испытания (период хранения) (при отсутствии СЕР) (Б.І.г.1.а)
  - сокращение периода повторного испытания (периода хранения)
  - увеличение или введение периода повторного испытания (периода хранения), подтвержденного данными естественного хранения
2. Изменение условий хранения (при отсутствии СЕР) (Б.І.г.1.б)
  - изменение условий хранения АФС на более строгие
  - изменение условий хранения АФС
3. Изменение утвержденной программы изучения стабильности (при отсутствии СЕР) (Б.І.г.1.в)



## Стабильность (Б.І.г)

<b>Продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления</b>	<b>Выбор серий (промышленные или опытно-промышленные)</b>
Результаты, охватывающие весь предполагаемый период повторного испытания	2

\*дополнительно должны соблюдаться необходимые условия и представлены документы в соответствии с требованиями Правил, Дополнения V.



# Стабильность ЛП





## Внешний вид и состав (Б.ІІ.а)



Изменение состава (вспомогательных веществ)  
ЛП (Б.ІІ.а.3):

1. Качественные или количественные изменения 1 или более вспомогательных веществ, которые могут существенно повлиять на качество, безопасность или эффективность ЛП (Б.ІІ.а.3.б.2)



## Внешний вид и состав (Б.ІІ.а)



Сравнительные данные по стабильности ЛП в условиях долгосрочных и ускоренных исследований.

Вид ЛФ и стабильность АФС	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления (мес.)	Выбор серий (объем серий д.б. не меньше, чем объем опытно- промышленной серии)
Стандартные ЛФ и стабильные АФС	<b>6</b>	<b>2</b>
Нестандартные ЛФ и Нестабильные АФС	<b>6</b>	<b>3</b> 2 из 3 не меньше, чем опытно-промышленные серии, объем 3-й серии может быть меньше





## Внешний вид и состав (Б.ІІ.а)



1. Изменение массы оболочки лекарственных форм для приема внутрь или изменение массы оболочки капсулы (Б.ІІ.а.4):
  - лекарственные формы с отсроченным (кишечнорастворимым), модифицированным или пролонгированным высвобождением, в которых оболочка является критическим фактором высвобождения (Б.ІІ.а.4.б)
2. Изменение концентрации однодозного, полностью вводимого парентерального препарата при неизменности содержания фармацевтической субстанции на единицу дозы (то есть дозировки) (Б.ІІ.а.5)



## Внешний вид и состав (Б.ІІ.а)



Сравнительные данные по стабильности ЛП в условиях долгосрочных и ускоренных исследований.

Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления (мес.)	Выбор серий
<b>6</b>	<b>3</b> 2 из 3 не меньше, чем опытно-промышленные серии, объем 3-й серии может быть меньше



## Производство (Б.ІІ.6)



1. Замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства ЛП (Б.ІІ.6.1)
  - площадка, на которой осуществляются производственные операции для лекарственных форм, произведенных с помощью сложных производственных процессов, за исключением выпуска серий, контроля серий и вторичной (потребительской) упаковки (Б.ІІ.6.1.в)

**Положения настоящего пункта не распространяются на биологические (иммунологические) АФС и соответствующие им готовые ЛП.**



## Производство (Б.ІІ.6)



2. Изменение процесса производства готового препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве готового препарата (Б.ІІ.б.3):
  - значимые изменения процесса производства, которые могут оказать значимое влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата (Б.ІІ.б.3.б);
  - введение нестандартного метода терминальной стерилизации (Б.ІІ.б.3.г);
  - введение или увеличение избытка, используемого в отношении фармацевтической субстанции (Б.ІІ.б.3.д).



## Производство (Б.ІІ.6)



Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) лекарственного препарата (Б.ІІ.6.4):

- изменение затрагивает лекарственные формы, производящиеся с помощью комплексных процессов производства (Б.ІІ.6.4.г)



## Производство (Б.ІІ.6)



Сравнительные данные по стабильности ЛП в условиях долгосрочных и ускоренных исследований.

Вид ЛФ и стабильность АФС	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления (мес.)	Выбор серий (объем серий д.б. не меньше, чем объем опытно- промышленной серии)
Стандартные ЛФ и стабильные АФС	<b>6</b>	<b>2</b>
Нестандартные ЛФ и Нестабильные АФС	<b>6</b>	<b>3</b> 2 из 3 не меньше, чем опытно-промышленные серии, объем 3-й серии может быть меньше



## Стабильность (Б.ІІ.е)



1. Изменение срока годности ЛП (Б.ІІ.е.1):
  - сокращение срока годности лекарственного препарата, упакованного в коммерческую упаковку (Б.ІІ.е.1.а.1);
  - сокращение срока годности лекарственного препарата после первого вскрытия (Б.ІІ.е.1.а.2);
  - сокращение срока годности лекарственного препарата после разведения или восстановления (Б.ІІ.е.1.а.3).



## Стабильность (Б.ІІ.е)



1. Изменение срока годности ЛП (Б.ІІ.е.1):
  - увеличение срока годности ЛП, упакованного в коммерческую упаковку (Б.ІІ.е.1.б.1);
  - увеличение срока годности ЛП после первого вскрытия (подтвержденное данными в реальном времени) (Б.ІІ.е.1.б.2);
  - увеличение срока годности ЛП после разведения или восстановления (подтвержденное данными в реальном времени) (Б.ІІ.е.1.б.3).





## Стабильность (Б.ІІ.е)



1. Изменение условий хранения лекарственного препарата или лекарственного препарата после разведения (восстановления) (Б.ІІ.е.1.г).
2. Изменение утвержденной программы изучения стабильности (Б.ІІ.е.1.д).



## Стабильность (Б.И.е)

Продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления	Выбор серий (объем серий д.б. не меньше, чем объем опытно-промышленной серии)
Результаты, охватывающие весь предполагаемый период повторного испытания ЛП, упакованного с помощью зарегистрированного упаковочного материала и (или) соответственно после первого вскрытия или разведения ЛП	2

\*дополнительно должны соблюдаться необходимые условия и представлены документы в соответствии с требованиями Правил, Дополнения V.



## Выводы и итоги



- Необходимо соблюдать требования Решения № 69 "Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций" от 10 мая 2018 г;
- Необходимо соблюдать требования Правил, в частности Дополнения V.



**Спасибо за внимание!**



**РегЛек**