

# Обоснование срока годности химических лекарственных средств через исследование стабильности

Кугач Валентина Васильевна,  
начальник УНПЦ «Фармация»

27.04.2022

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»

При подготовке доклада использовались следующие НПА ЕАЭС:

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 69 «Об утверждении **Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций**» (с изменениями на 30 июля 2020 года).

Рекомендация Коллегии ЕЭК от 26.02.2020 № 2 «О **Руководстве по исчислению даты начала отсчета срока годности готовых лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения и ветеринарных лекарственных препаратов**».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 78 "О **Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения**".

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N° 77 «Об утверждении **Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза**».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 76 "Об утверждении **Требований к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств**».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 88 "Об утверждении **требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения**"

**Стабильность** – способность лекарственного средства сохранять химические, физические, микробиологические, биофармацевтические и фармакологические свойства в определенных границах в течение установленного срока годности.

ОФС.1.1.0009.18

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

Решение 69

Для фармацевтических субстанций чаще устанавливают период до повторных исследований. Но может быть установлен и срок годности.

**Период до повторных исследований** (re-test period) – период, в течение которого **стабильная фармацевтическая субстанция** соответствует спецификации качества и пригодна для производства лекарственного препарата.

По истечении этого периода серию фармацевтической субстанции необходимо повторно исследовать на соответствие спецификации и затем незамедлительно использовать.

**Допускается такое исследование проводить многократно.** Разные части серии могут быть использованы после каждого повторного исследования до тех пор, пока они продолжают соответствовать спецификации.

## Цели проведения исследований стабильности:

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

Решение 69

**Стабильная субстанция** (stable substance) – должна соответствовать спецификации при ее хранении при темп. 25 °С и относит. влажности 60 % или при темп. 30 °С и относит. влажности 60 % (65 %) в течение 2 лет,  
а также при темп. 40 °С и относит. влажности 75 % в течение 6 месяцев.



**Исследование стабильности** проводится для:

- новых фармацевтических субстанций;
- новых лекарственных препаратов;
- существующих фармацевтических субстанций;
- лекарственных препаратов, произведенных из существующих фармацевтических субстанций.

**Новая фармацевтическая субстанция** (new molecular entity) содержит молекулу нового химического вещества, отсутствующего в составе какого-либо зарегистрированного лекарственного препарата,

**Существующая фармацевтическая субстанция** (existing API) входит в состав лекарственного препарата, зарегистрированного на территории Союза.

Во всех случаях перед проведением исследований производителем (заявителем) составляется **программа исследования стабильности**.

В программу включаются:

**виды планируемых исследований** (стрессовые, ускоренные и долгосрочные), **выбор серий**, **описание системы «контейнер – укупорка»**, **исследуемые характеристики**, **аналитические методики**, **частота исследований**, **условия хранения**.

Программа исследования **новых** фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов должна включать **исследования на фотостабильность**.

**Изучение стабильности** должно включать испытания таких характеристик фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, которые подвержены изменениям в процессе хранения и которые, вероятно, могут оказать влияние на их качество, безопасность и/или эффективность.

**Исследование** должно охватывать:  
**физические, химические, биологические, микробиологические показатели.**

Для проведения исследования стабильности необходимо использовать **валидированные аналитические методики.**

Методики исследований должны позволять достоверно определять **содержание лекарственного средства и продуктов его деградации** в смеси друг с другом.

При необходимости в программу исследования стабильности включают испытания стабильности лекарственного препарата **после его подготовки к применению или после восстановления/разведения**, чтобы получить информацию для соответствующей маркировки лекарственного препарата.

При исследовании стабильности лекарственного препарата наряду с изучением стабильности фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ оценивают их **совместимость**.

Для изучения **стабильности** фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов используют **долгосрочные, ускоренные, промежуточные** испытания стабильности, а также **стрессовые** испытания, включая испытания **на фотостабильность**.

**Долгосрочные исследования** (long term testing) проводятся в соответствии с заявленными в нормативной документации условиями хранения лекарственного средства.

**Ускоренные исследования** (accelerated testing) проводятся при повышенной температуре с целью ускорения химической деградации или физического изменения лекарственного средства.

**Дополнительно к результатам долгосрочных исследований** стабильности используются для оценки более отдаленных химических эффектов в условиях неускоренных исследований и влияния кратковременных отклонений от условий хранения, которые могут возникнуть при транспортировке.

**Промежуточные исследования** (intermediate testing) – проводятся при температуре 30 °С и относительной влажности 65 %. Направлены на умеренное повышение скорости химической деградации или физических изменений лекарственного средства, которые планируется долгосрочно хранить при температуре 25 °С.

**Стрессовые исследования** (stress testing) проводятся для оценки влияния более неблагоприятных условий, чем условия ускоренных исследований.

**Стрессовые исследования новой фармацевтической субстанции** проводятся на одной серии.

Стрессовые исследования фармацевтической субстанции позволяют:

- **идентифицировать** вероятные продукты деградации, установить пути деградации,
- **установить** свойственную молекуле стабильность, **валидировать** способность аналитических методик определять стабильность.

Если **продукты деградации** в условиях долгосрочных и ускоренных исследований **не образуются**, самостоятельно их исследовать **не требуется**.



Для **существующих фармацевтических субстанций** при условии их включения в фармакопеи государств-членов, Союза и Евросоюза или наличии необходимых данных, опубликованных в научной литературе, стрессовые испытания **допускается не проводить**.

Неотъемлемой частью стрессовых испытаний новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов является **испытание фотостабильности**.

Как правило, проводится **на одной серии** лекарственного средства. Такие исследования необходимо повторять, если были внесены изменения (например, в состав, упаковку).

**Системный подход** к исследованию лекарственных средств на фотостабильность предусматривает проведение таких исследований, (если применимо):

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

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

Целью исследований **принудительной деградации** является оценка общей фоточувствительности фармацевтической субстанции для разработки аналитической методики и (или) выяснения путей ее деградации.

**Подтверждающие исследования** должны определять меры предосторожности, требуемые при производстве фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, а также необходимость использования светостойчивой упаковки.

Для исследования **фотостабильности** рекомендуется использовать **2 источника света**:

- любой источник света, подобный стандартам излучения D65 (используется для наружного дневного освещения) либо ID65 (эквивалентный стандарт для отраженного дневного освещения внутри помещения).

Например, **флуоресцентная** лампа искусственного дневного света, сочетающая видимое и ультрафиолетовое излучение, **ксеноновая** или **галогеновая** лампы.

лампы, предназначенные для выработки света с **холодной белой флуоресценцией**, или с излучением в ближней ультрафиолетовой области со спектральным распределением от 320 до 400 нм.

При исследовании фотостабильности необходимо осуществлять **контроль температуры или** при тех же условиях окружающей среды параллельно проводить контрольные исследования в темноте.

Для подтверждающих исследований новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов на фотостабильность установлены **общая световая экспозиция** не менее 1,2 млн лк-ч и **энергетическая экспозиция** в ближней ультрафиолетовой области не менее 200 Вт х ч/м<sup>2</sup>, чтобы можно было провести сравнение фармацевтической субстанции и лекарственного препарата.

Пробы могут подвергаться световой экспозиции со всех сторон с помощью **валидированной химической актинометрической системы** в соответствии с методикой согласно приложению 5 Решения 69.

**После завершения** световой экспозиции необходимо проанализировать пробы на наличие любых изменений их физических свойств

(внешнего вида, прозрачности или цвета раствора; для лекарственного препарата - растворения (распадаемости) твердых лекарственных форм),

а также провести количественное определение фармацевтической субстанции и

определение продуктов деградации с помощью валидированной методики.



В Приложении 4 к Требованиям (Решение 69) приведена блок-схема принятия решений при исследовании лекарственных препаратов на фотостабильность.

На основании исследований фотостабильности фармацевтической субстанции и лекарственного препарата выбирается упаковка, устанавливаются требования к маркировке, условиям хранения и информации в ИМН (ЛВ).

Для проведения исследований стабильности **важным этапом** является **выбор серий и частоты исследований**, которые должны обеспечивать получение достаточного количества данных, необходимых для анализа.

Для **новой фармацевтической субстанции** - не менее 3 опытно-промышленных серий, полученных тем же путем синтеза, с использованием метода и технологии производства, имитирующих окончательный процесс, который будет использован для производства промышленных серий.

Для нового лекарственного препарата объемы двух серий должны быть не менее объемов опытно-промышленных серий, объем 3-й серии может быть меньше при условии ее репрезентативности в отношении критических стадий производства.

**Первичные** серии могут быть и **промышленными**.

Если возможно, **серии лекарственного препарата** необходимо производить с использованием **разных серий фармацевтической субстанции**.

Для **существующей фармацевтической субстанции** - не менее 2 промышленных серий, либо не менее 3 опытно-промышленных серий, произведенных в одинаковых условиях и по одинаковой технологии.

Для **лекарственных препаратов**, произведенных из **существующих** фармацевтических субстанций:

- не менее **2 опытно-промышленных серий** (для стабильных фармацевтических субстанций и стандартных лекарственных препаратов);
- 3 серии (**2 опытно-промышленные, одна может быть меньше**) - для нестабильных фармацевтических субстанций и критических в отношении стабильности лекарственных препаратов.

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

На одной серии необходимо провести испытание стабильности лекарственного препарата **с целью изучения эффективности антимикробных консервантов,**

**Исследование стабильности** фармацевтической субстанции и лекарственного препарата **осуществляется с использованием системы «контейнер – укупорка»**, используемой при хранении и реализации этой фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, или путем ее имитации.

**Примеры параметров** для исследования стабильности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов приведены в Приложении № 3 к Требованиям (Решение 69) к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций.

Например, **для таблеток** необходимо провести исследование на растворение или распадаемость, содержание воды и прочность на истирание (для таблеток без оболочки).

Для всех фармацевтических субстанций, наряду с определением содержания продуктов деградации, должны оцениваться показатели внешнего вида и количественного содержания.

Должна контролироваться микробиологическая чистота многодозовых стерильных и нестерильных лекарственных форм.



**Перечень исследований** для лекарственных препаратов, приведенных в Приложении 3, **не является исчерпывающим**. Вместе с тем не обязательно в ходе исследования контролировать все параметры.

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

**Перечень** показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, которым должны соответствовать фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат, регламентируют **спецификации на выпуск и на срок годности лекарственного средства.**

Для каждого конкретного испытания фармацевтической субстанции или лекарственного препарата должны быть определены **критерии приемлемости**, представляющие собой числовые пределы, интервалы или другие критерии.

Критерии приемлемости фармацевтической субстанции должны включать **верхние пределы** содержания примесей, продуктов разложения и пределы их суммарного содержания.

Допускаются приемлемые и обоснованные **отклонения** показателей качества для одного и того же лекарственного средства **в спецификации на выпуск и в спецификации на срок годности**, основанные на оценке стабильности и наблюдаемых изменениях при хранении.

**Спецификация на выпуск**, спецификация при выпуске (release specification) - перечень показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, с помощью которых определяется качество лекарственного препарата на момент выпуска.

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

При изучении стабильности возможно получение результатов, выходящих за пределы спецификации, т.е. **значимых изменений**.

**Значимое изменение фармацевтической субстанции** (significant change of the API) – изменение, после которого фармацевтическая субстанция перестает соответствовать спецификации.

**Значимое изменение лекарственного препарата** (significant change of the drug product) – одно из следующих изменений:

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

**превышение критерия** приемлемости продукта деградации;

**несоответствие критериям приемлемости** по внешнему виду, физическим свойствам и функциональным характеристикам (например, по цвету, разделению фаз, способности к ресуспендированию, по комкованию (слеживаемости), прочности, доставке одной дозы при приведении в действие).

Допускаются некоторые изменения физических свойств в условиях ускоренных исследований (например, размягчение суппозиторий, плавление кремов).

**К значимым изменениям лекарственного препарата также относятся:**

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

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

Следующим этапом является определение частоты исследований.

### Долгосрочные исследования

– если предлагаемый период до повторных исследований ФС или срок годности ЛП составляет не менее 12 месяцев

– каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года и затем ежегодно в течение предлагаемого периода до повторного исследования.

### Ускоренные исследования

В условиях 6-месячного ускоренного исследования – не менее 3 временных точек, включая начальную и конечную (0, 3 и 6 месяцев).

В случае приближения результатов к критериям значимых изменений – добавить четвертую временную точку

## Промежуточные исследования

Проводятся при значимых изменениях в условиях ускоренного хранения.

Рекомендуется 12 месячное исследование не менее чем в четырех точках: 0, 6, 9 и 12 месяцев.



**План изучения стабильности** лекарственного препарата может быть полным. В этом случае испытания образцов по каждому фактору предусмотрены в каждой точке контроля.

**План изучения стабильности ЛП** может быть сокращенным.

К сокращенным планам исследований относятся **выбор крайних вариантов (брекетинг) и матричное планирование.**

При выборе крайних вариантов (брекетинге) (bracketing) составление плана исследования стабильности осуществляется таким образом, чтобы исследованию подвергались пробы только с крайними (предельными) значениями определенных факторов в ряду во всех временных точках контроля.

План предполагает, что стабильность проб с промежуточными значениями факторов в ряду приравнивается к стабильности проб с крайними значениями.

Таблица 1 Пример плана исследования с применением выбора крайних вариантов (брекетинга)

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

Примечание: T – исследуемая проба.

## **Матричное планирование, матричный метод (matrixing)**

- разработка плана исследования стабильности таким образом, чтобы только выбранная часть из общего количества проб анализировалась в определенный момент времени.

На последующих этапах контроля следует исследовать другой комплект проб.

При матричном планировании в ускоренных и промежуточных исследованиях необходимо, чтобы анализ всех выбранных комбинаций факторов проводился не менее чем в 3 временных точках, включая первую и последнюю.

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

Точка контроля (месяцы)			0	3	6	9	12	18	24	36
Дозировка	S1	Серия 1	Т	Т	-	Т	Т	-	Т	Т
		Серия 2	Т	Т	-	Т	Т	Т	-	Т
		Серия 3	Т	-	Т	-	Т	Т	-	Т
	S2	Серия 1	Т	-	Т	-	Т	-	Т	Т
		Серия 2	Т	Т	-	Т	Т	Т	-	Т
		Серия 3	Т	-	Т	-	Т	-	Т	Т

Примечание: Т – исследуемая проба.

Таблица 3 Пример матричного планирования точек контроля для лекарственного препарата с 2 значениями дозировки (сокращение на треть)

Точка контроля (месяцы)			0	3	6	9	12	18	24	36
Дозировка	S1	Серия 1	Т	Т	-	Т	Т	-	Т	Т
		Серия 2	Т	Т	Т	-	Т	Т	-	Т
		Серия 3	Т	-	Т	Т	Т	Т	Т	Т
	S2	Серия 1	Т	-	Т	Т	Т	Т	Т	Т
		Серия 2	Т	Т	-	Т	Т	-	Т	Т
		Серия 3	Т	Т	Т	-	Т	Т	-	Т

Примечание: Т – исследуемая проба.

При проведении исследований по оценке стабильности необходимо определить условия исследований.

**Лекарственные средства** необходимо исследовать в условиях, позволяющих изучить их **термическую стабильность** и, если необходимо, **чувствительность к действию влаги**.

Условия и продолжительность исследований выбираются таким образом, чтобы соответствовать условиям и периоду при хранении, реализации и последующем применении.

**Условия хранения должны отслеживаться и регистрироваться используемыми приборами либо исследователем.**

**Кратковременные изменения условий из-за открывания двери прибора для хранения принимаются как неизбежные.**

В случае отклонения от условий хранения ввиду неисправности прибора последствия должны быть установлены и занесены в отчет, если предполагается, что это повлияло на результаты исследования стабильности.

**Последствия отклонений, которые превышают допустимые отклонения в условиях хранения в течение более чем 24 часов, должны быть проанализированы.**



Таблица 4. – Условия исследований «Общие правила»

Исследование	Условия исследования (t и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления (мес)
Долгосрочное <sup>*</sup>	25±2°С и 60±5%, или 30±2°С и 65±5% <sup>**</sup> , или 30±2°С и 75±5% <sup>**</sup>	12
Промежуточное <sup>***</sup>	30±2°С и 65±5%	6
Ускоренное <sup>****</sup> ЛП	40±2°С и 75±5%	6

Условия, при которых будут проводиться долгосрочные исследования, определяются климатической зоной, для которой предназначены фармацевтическая субстанция и лекарственный препарат.

Рекомендуемые условия проведения долгосрочных исследований стабильности в зависимости от климатических зон приведены в Приложении 1 Требованиям.

Таблица 5. – Рекомендуемые условия проведения долгосрочных исследований стабильности в зависимости от климатических зон (Приложение 1 Требования)

Климатическая зона	Описание	Критерии (средняя годовая температура, измеренная на открытом воздухе, или среднее парциальное давление водяного пара)	Условия проведения долгосрочных исследований (температура и относительная влажность)
I	Умеренный климат	$\leq 15 \text{ }^\circ\text{C}$ или $\leq 11 \text{ гПа}$	$21 \text{ }^\circ\text{C}$ и 45%
II	Субтропический или Средиземноморский климат	$15 \text{ }^\circ\text{C}$ до $22 \text{ }^\circ\text{C}$ или $> 11 \text{ гПа}$ до $18 \text{ гПа}$	$25 \text{ }^\circ\text{C}$ и 60%

## Продолжение Таблицы 5

Климатическая зона	Описание	Критерии (средняя годовая температура, измеренная на открытом воздухе, или среднее парциальное давление водяного пара)	Условия проведения долгосрочных исследований (температура и относительная влажность)
III	Жаркий и сухой климат	$> 22\text{ °C}$ или $\leq 15\text{ Па}$	$30\text{ °C}$ и $35\%$
IV A	Жаркий и влажный климат	$22\text{ °C}$ или $> 15\text{ гПа}$ до $27\text{ гПа}$	$30\text{ °C}$ и $65\%$
IV B	Жаркий и очень влажный климат	$> 22\text{ °C}$ или $> 27\text{ гПа}$	$30\text{ °C}$ и $75\%$

Таблица 6. – Рекомендуемые ВОЗ условия проведения  
долгосрочных испытаний (примеры)

Название страны	Условия проведения долгосрочных исследований (t и относительная влажность)
Все страны ЕАЭС	25 °С и 60%
Республика Корея	25 °С и 60% или 30 °С и 65%
ОАЭ, Китай	30 °С и 65%
Индия	30 °С и 70%
Венесуэла	30 °С и 70% или 30 °С и 75%
Сингапур, Сьера-Леоне	30 °С и 75%

Если в условиях ускоренных исследований в любой момент времени в течение 6 месяцев наблюдается **значимое изменение**, то должны проводиться дополнительно **промежуточные исследования** в рекомендованных в спецификации условиях хранения.

В документах для регистрации должны содержаться данные промежуточных исследований, полученные как минимум в течение 6 месяцев (при общей продолжительности исследований 12 месяцев).

Таблица 7. – Условия исследований лекарственных средств, подлежащих хранению в холодильнике

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи документов на регистрацию (мес.)
Долгосрочное	$5 \pm 3 \text{ }^{\circ}\text{C}$	12
Ускоренное*	$25 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и $60 \pm 5 \%$ , или $30 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и $65 \pm 5 \%^{**}$ , или $30 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ и $75 \pm 5 \%^{**}$	6



**Если в условиях ускоренных исследований в промежуток времени между 3-м и 6-м месяцами исследований наблюдается значимое изменение, предлагаемый период до повторных исследований или срок годности определяется на основе данных, полученных в реальном времени в условиях долгосрочных исследований.**

Если значимое изменение наблюдается в течение первых 3 месяцев ускоренных исследований, то необходимо рассмотреть воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке, например, при транспортировке.



Если необходимо, должно быть проведено дальнейшее исследование одной серии фармацевтической субстанции **продолжительностью менее 3 месяцев**, но с проведением исследований фармацевтической субстанции **с частотой, большей, чем при проведении ускоренных исследований** этой фармацевтической субстанции.

Если значимое изменение произошло в первые 3 месяца ускоренных исследований, эти исследования свыше 3-х месяцев не проводятся.



## Условия исследований ФС, подлежащих хранению в морозильной камере



RegLek – EAES

Некоторые фармацевтические субстанции необходимо хранить **в морозильной камере**. Установление периода до повторных исследований или срока годности таких фармацевтических субстанций осуществляется на основе данных, полученных **при долгосрочных исследованиях** стабильности.

В данном случае **ускоренные исследования не проводятся**, и для оценки последствий кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке (например, при транспортировке), анализируется **одна серия в условиях повышенной температуры** (например, при температуре  $5 \pm 3$  °С, или  $25 \pm 2$  °С, или  $30 \pm 2$  °С) в течение соответствующего периода времени.

Таблица 3. – Условия исследований фармацевтических субстанций, подлежащих хранению в морозильной камере

Исследование	Условия исследования (температура)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи документов на регистрацию (мес.)
Долгосрочное	минус 20 ± 5 °С	12

Исследования стабильности лекарственных препаратов, упакованных в **непроницаемые контейнеры**, могут проводиться при любых контролируемых условиях или в условиях влажности окружающей среды.

Для лекарственных препаратов на водной основе, упакованных в **полупроницаемые контейнеры**, должна оцениваться возможность потери в массе дополнительно к оценке физической, химической, биологической и микробиологической стабильности. Эта оценка должна проводиться в условиях низкой относительной влажности (долгосрочные – 40 и 35%, промежуточные – 35%, ускоренные – 25%).



## Обязательство по продолжению исследований стабильности



RegLek – EAES

Исследование стабильности **должно быть продолжено** после подачи регистрационного досье в регуляторный орган.

Объем исследований, которые будут выполнены, заявитель (производитель) указывает в своем гарантийном письме.

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

Если в регистрационном досье содержатся данные о стабильности **не менее 3 промышленных серий**, - обязательство по продолжению исследований стабильности в течение всего предлагаемого периода до повторных исследований;

если **менее 3 промышленных серий**, обязательство о доведении общего числа серий как минимум до 3.



## Обязательство по продолжению исследований стабильности ФС



RegLek – EAES

если **данные о стабильности** промышленных серий в регистрационном досье **отсутствуют**, - обязательство о включении первых 3 промышленных серий в долгосрочные исследования стабильности.

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

После завершения исследований стабильности осуществляется **оценка полученных данных**.

Оценка данных **для новой и существующей фармацевтических субстанций** осуществляется в соответствии с п.п. 39-46 и разделом IX Решения 69;

Для **нового лекарственного препарата и лекарственного препарата, произведенного из существующей фармацевтической субстанции** – в соответствии с п.п. 85-91 и разделом IX Решения 69.



При представлении и анализе данных о стабильности необходимо придерживаться **системного подхода**.

Данные о стабильности должны включать в себя результаты **физических, химических, биологических и микробиологических исследований**,

в том числе относящиеся к определенным показателям качества лекарственной формы (например, скорость растворения твердых лекарственных форм для приема внутрь).

Необходимо оценить **правильность материального баланса и изучить факторы**, которые могут привести к явному занижению материального баланса, включая, механизмы деградации, способность определять стабильность и присущую аналитическим методикам **вариабельность**.

Оценка данных о стабильности одно- и многофакторных исследований, а также исследований с полным и сокращенным планом **одинаковы**.

Каждый показатель качества необходимо оценивать **отдельно**, а затем для определения периода до повторных исследований и срока годности провести обобщенную оценку результатов.

Период до повторных исследований и срок годности **не должны превышать** таковые отдельного показателя качества.

В **приложении № 6** к Требованиям (Решение 69) приведена **схема принятия решений при оценке данных** по периоду до повторного исследования фармацевтических субстанций и определения срока годности лекарственных препаратов (за исключением лекарственных препаратов, подлежащих замораживанию).

Если данные **долгосрочных** и **ускоренных исследований** свидетельствуют об **отсутствии значимых изменений** показателя качества во времени или **изменения невелики** по отношению к критерию приемлемости,

а также если **отсутствует вариабельность** или она статистически незначительна,

фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат по данному показателю качества в течение периода до повторных исследований или срока годности **укладываются в критерии приемлемости спецификации, то**

В таких случаях **статистический анализ**, как правило, **не требуется**, но необходимо представить обоснование его отсутствия.

К таким обоснованиям относятся:

анализ характера протекания изменений или причины их отсутствия,

значимость результатов ускоренных исследований, материальный баланс и (или) дополнительные данные.

Статистические методы используются при анализе данных одной серии, анализе данных исследований одного фактора и многофакторных исследований по полному плану, брекетинге и матричном планировании.

Для оценки данных о стабильности количественного показателя качества и определения периода до повторных исследований и срока годности целесообразно использовать **регрессионный анализ**.

Зависимость может быть выражена линейной или нелинейной функцией на арифметической или логарифмической шкале.

**Приемлемым подходом** определения периода до повторных исследований или срока годности является анализ количественного показателя качества (например, количественное определение, продукты деградации).

В этом случае находят **наиболее раннюю временную точку**, в которой 95-процентный доверительный предел среднего значения количественного показателя пересекает предложенный критерий приемлемости.

**Экстраполяция** - способ получения информации о будущих данных на основании имеющихся.

Используется в целях увеличения периода до повторных исследований или срока годности **сверх данных долгосрочных исследований**, особенно если при ускоренном хранении значимые изменения не наблюдались.

Экстраполяция данных о стабильности предполагает, что характер изменений будет таким же и по окончании периода, охваченного данными долгосрочных исследований.



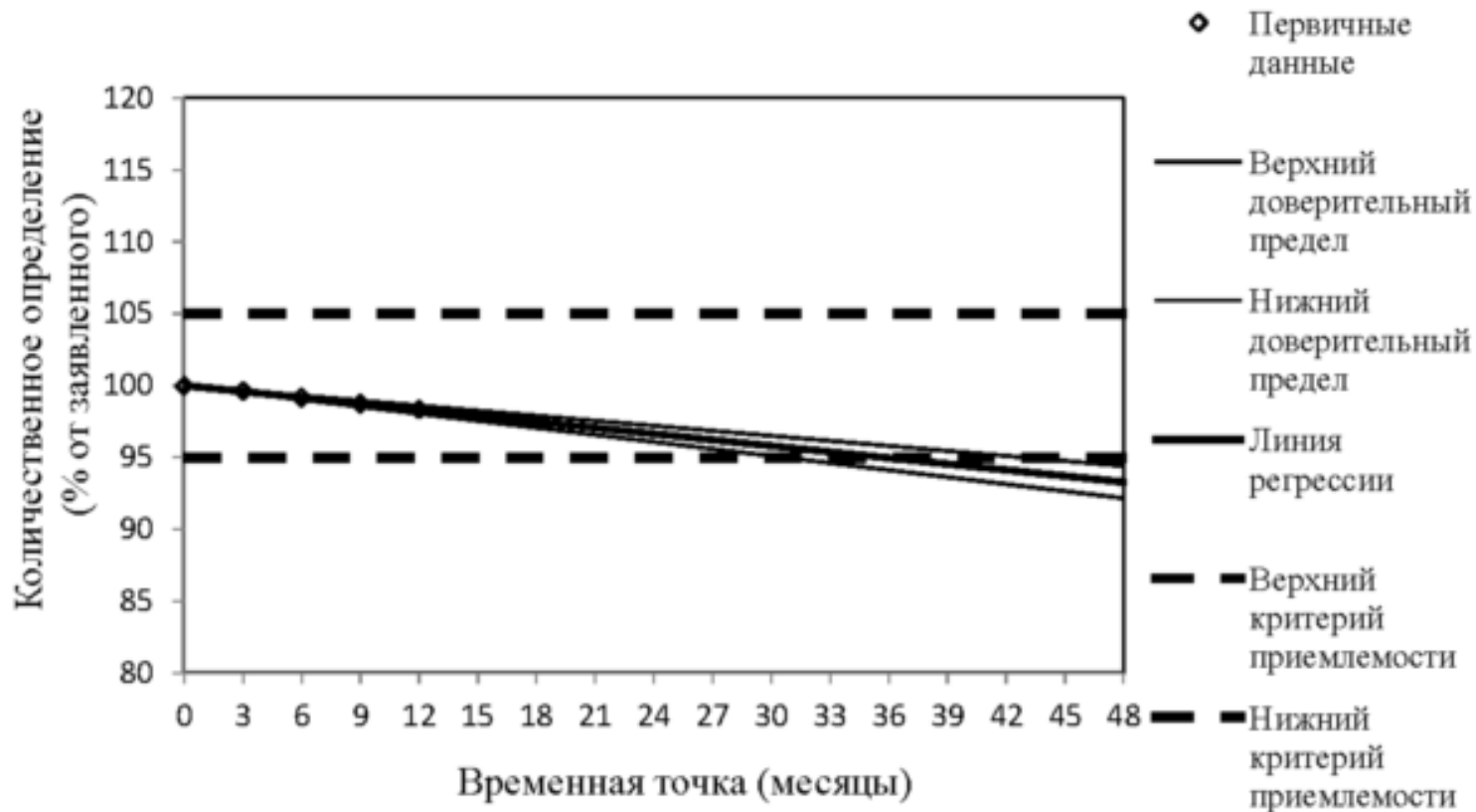


Рис. 1. Определение срока годности на основании данных количественного определения с использованием верхнего и нижнего пределов критерия приемлемости (долгосрочные исследования стабильности при температуре 25 °С и относительной влажности 60 %)

Линия регрессии пересекает линию критерия приемлемости на отметке 30 месяцев.

Предлагаемый **срок годности 24 месяца** подтверждается статистическим анализом показателя «Количественное определение» .

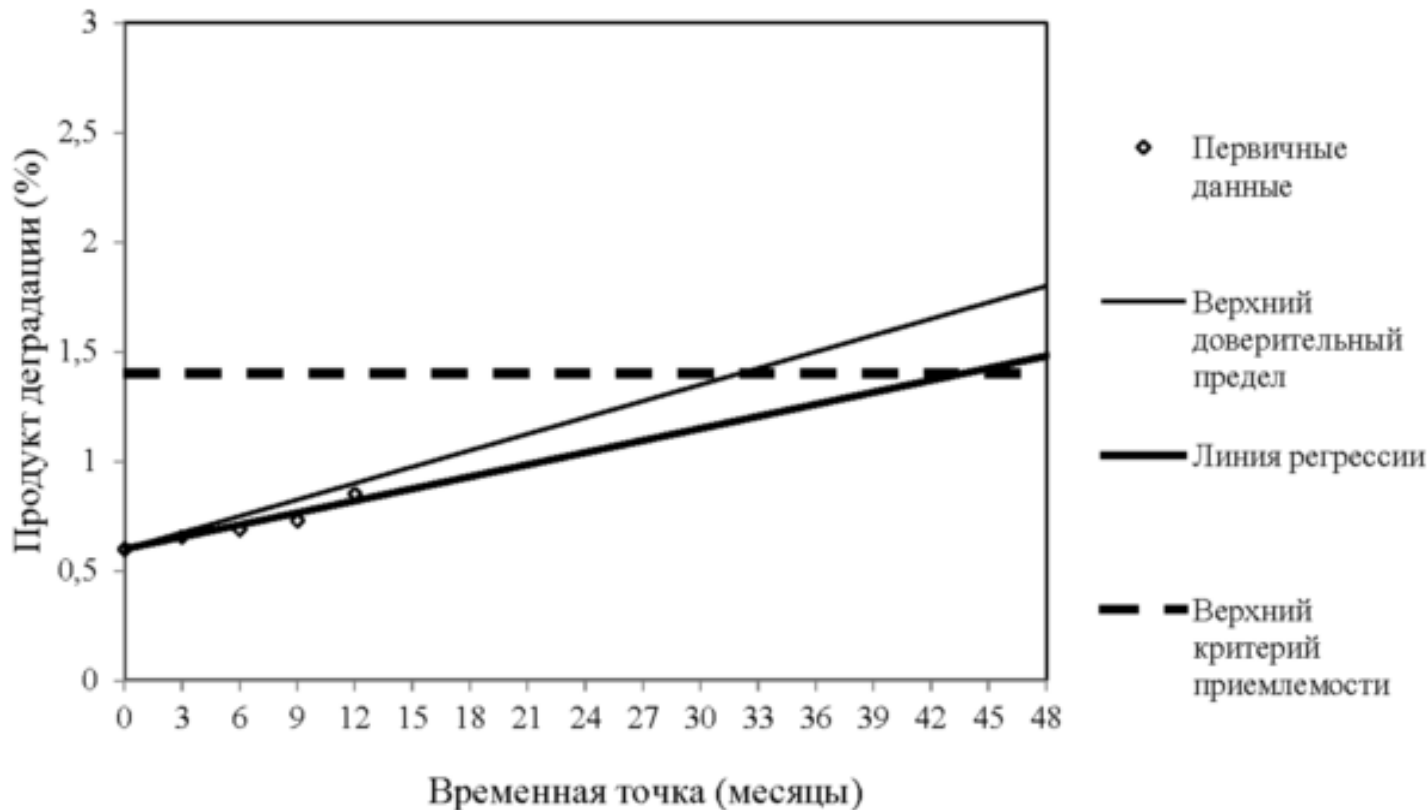


Рис. 0 содержание продукта деградации с использованием верхнего предела критерия приемлемости (долгосрочные исследования стабильности при температуре 25 °С и относительной влажности 60 %)

Линия регрессии пересекает линию критерия приемлемости на отметке 31 месяц.

Таким образом, предлагаемый срок годности, равный 24 месяцам, подтверждается статистическим анализом показателя «Продукт деградации».

Если анализ показывает, что **вариабельность от серии к серии невелика**, данные объединяют для одной общей оценки.

Для оценки объединяемости данных разных серий может использоваться **ковариационный анализ**.

Ковариационный анализ может использоваться при анализе данных исследований для одного фактора и анализе данных многофакторных исследований по полному плану .

В первом случае **ковариационный анализ** используется, чтобы определить, имеют ли линии регрессии разных серий общий наклон и общую нулевую точку пересечения.

Если имеются **значимые различия** между наклонами разных серий, то объединять данные этих серий **недопустимо**.

Если имеются **значимые различия** между точками пересечения разных серий, но значимые различия между наклонами отсутствуют, то допускается объединить данные с целью расчета общего наклона.

В данном случае также проводится **экстраполяция**. За период до повторных исследований или срок годности всех серий принимается значение серии с наименьшей оценкой.

Если значимые различия между наклонами и точками пересечения разных серий отсутствуют, то допускается объединить данные всех серий. **Экстраполяция осуществляется для объединенных данных.**

Если объединение данных нескольких серий неприемлемо, то полный период до повторных исследований определяется **на основании минимального времени**, в течение которого серия соответствует критериям приемлемости.



Применение статистических методов позволяет увеличить предлагаемый период до повторных исследований или срок годности.

Если **изменения** показателей качества **незначительны** либо **проводился статистический анализ**, допускается предлагаемый период до повторных исследований или **срок годности** **увеличить** не более чем в 2 раза, но не более чем на 12 месяцев по сравнению с периодом, охваченным данными долгосрочных исследований.

Если данные долгосрочных исследований **не подлежат статистическому анализу**, но представлены значимые дополнительные данные, то предлагаемый период до повторных исследований или срок годности допускается увеличить не более чем в 1,5 раза, но не более чем на 6 месяцев.

Период до повторных исследований или срок годности, полученный на основании экстраполяции, необходимо во всех случаях верифицировать дополнительными данными **долгосрочных исследований** по мере их получения.

**Результаты оценки** полученных данных исследования стабильности фармацевтической субстанции и лекарственного препарата **включаются в регистрационное досье.**

Данные о показателях качества необходимо представить в пригодном для анализа и экспертизы формате (в виде таблиц, графиков, текстового описания).

Значения количественных показателей качества во всех временных точках необходимо представить согласно измерениям (например, содержание в % от заявленного).

Если проводился статистический анализ, необходимо описать использованные процедуры и лежащие в основе модели предположения и обосновать их.

Исследование стабильности **продолжается и после регистрации.** В этом случае разрабатывается программа продолжения исследований стабильности. Она должна быть описана в протоколе, и результаты должны быть представлены в отчете.

**Протокол программы** продолжения исследований стабильности должен охватывать период до повторных исследований или срока годности и включать в себя следующие сведения (но не ограничиваться ими):

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



## Продолжение исследований стабильности после регистрации



RegLek – EAES

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

В некоторых случаях в программу текущего испытания стабильности следует включать **дополнительные серии**. Например, текущее испытание стабильности следует осуществлять после любого значительного изменения или значительного отклонения в процессе производства или упаковывания.

Хотя бы **одна промышленная серия** фармацевтической субстанции или лекарственного препарата в год (за исключением случая, если за год не произведено ни одной серии) должна быть добавлена в программу наблюдения за стабильностью и анализироваться ежегодно.

Все результаты исследований, не соответствующие спецификации, и нетипичные тенденции должны быть изучены. Полученные данные и предварительные выводы по программе исследований стабильности необходимо проанализировать, документировать и сохранить.

Обзор результатов программы изучения стабильности включается в ежегодный **отчет качества продукции.**

В составе регистрационного досье представляется также проект Инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) и макет упаковки.

**В ИМП (ЛВ) включаются условия хранения лекарственных препаратов, согласующиеся с приведенными в ОХЛП. Условия хранения указываются в маркировке лекарственного препарата.**

Информация о лекарственном препарате, **подлежащая указанию в маркировке**, в зависимости от условий проведения исследований стабильности лекарственного препарата приведена в приложении 2 Требований (Решение 69).



На упаковке фармацевтических субстанций указываются сведения о дате повторного испытания (период до повторных исследований) или сроке годности (годен до ...).

**На первичной упаковке лекарственного препарата** указывают дату истечения срока годности (годен до...).

На вторичной упаковке, а при ее отсутствии – на первичной упаковке лекарственного препарата, а также на транспортной таре упаковки нерасфасованной продукции указывается следующая информация:

**дата производства;**

**дата истечения срока годности («годен до...»).**

**Дата истечения срока годности** лекарственного препарата указывается в формате ММ.ГГГГ. или ММ/ГГГГ (**месяц, календарный год**). Датой истечения срока годности является последний день указанного месяца.

Исчисление даты производства и срока годности лекарственного препарата осуществляется в соответствии с Рекомендацией Коллегии ЕЭК от 26.02.2020 №2.

## Пример: Нафазолин 0,1% эмульсия для интраназального применения

На упаковке:

Серия

Годен до: 06.2023.

**В ИМП (ЛВ):**

**Срок годности.** 4 года. Не применяйте препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Вскрытый флакон необходимо использовать в течение 4-х недель.

**Условия хранения.** Хранить препарат при температуре до 25°С в защищенном от света, недоступном для детей месте. Не замораживать.

**Упаковка.** По 10 мл во флаконе из темного стекла, оснащенном крышкой-капельницей, в картонной коробке вместе с листком-вкладышем.

**Таким образом, спланированные, выполненные и задокументированные в соответствии с требованиями нормативных правовых актов Союза исследования стабильности химических лекарственных средств являются обоснованием для установления их периода до повторных исследований или срока годности.**



РегЛек – ЕАЭС

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**

**[vkuhach@mail.ru](mailto:vkuhach@mail.ru)**