

Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 года № 69.

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

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

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

*Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии*

Т. Саркисян

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

ТРЕБОВАНИЯ

к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций

I. Общие положения

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

производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77.

2. Требования к исследованиям стабильности биологических лекарственных средств установлены Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89.

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

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

II. Определения

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

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

"данные, дополнительно подтверждающие стабильность" (supporting stability data) – данные, которые не являются основными данными о стабильности, полученными в

ходе формализованных (стандартно выполняемых в соответствии с предъявляемыми к этим исследованиям требованиями) исследований. Такие данные дополнительно обосновывают аналитические методики, предложенный период до повторных исследований или срок годности, а также условия хранения;

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

"дата проведения повторных исследований" (re-test data) – дата, после которой следует повторно провести исследования стабильной фармацевтической субстанции для подтверждения ее соответствия спецификации и, соответственно, пригодности для производства определенного лекарственного препарата;

дата производства серии" – дата выполнения первой операции, включая смешивание активной фармацевтической субстанции с другими составляющими лекарственного препарата. Для лекарственных препаратов, состоящих из одной фармацевтической субстанции в первичной упаковке, датой производства считается начальная дата фасовки (наполнения первичной упаковки);

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

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

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

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

превышение критерия приемлемости продукта деградации;

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

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

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

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

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

"климатические зоны" (climatic zones) – зоны, деление на которые основано на превалирующих ежегодных климатических условиях;

"комнатная температура" – обычные условия окружающей среды;

"критическое изменение лекарственного препарата или фармацевтической субстанции" – изменение, влияющее на эффективность, безопасность и (или) качество лекарственного препарата или фармацевтической субстанции;

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

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

"многодозовая упаковка" – первичная упаковка лекарственного препарата, которая позволяет последовательно отбирать дозы лекарственного препарата из общего

количества доз, содержащихся в этой упаковке, не изменяя при этом безопасность, концентрацию, качество и микробиологическую чистоту оставшейся части лекарственного препарата;

"новая фармацевтическая субстанция", "новая молекулярная структура" (new molecular entity) – фармацевтическая субстанция, содержащая молекулу нового химического вещества, отсутствующего в составе какого-либо зарегистрированного лекарственного препарата, в том числе новую соль, эфир или производное (с нековалентной связью) фармацевтической субстанции, разрешенной для применения;

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

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

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

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

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

"подтверждающие исследования" (confirmatory studies) – исследования, проводимые для определения характеристик фотостабильности в стандартизированных условиях, установленных настоящими Требованиями, Фармакопеей Союза или фармакопеями государств-членов. Такие исследования проводятся для определения мер предосторожности, требуемых при производстве или приготовлении фармацевтической субстанции или разработке состава лекарственного препарата для уменьшения воздействия света, а также необходимости использования светоустойчивой упаковки и (или) специальной маркировки. Для подтверждающих исследований серию (серии) следует выбирать в соответствии с указаниями по выбору серий для долгосрочных и ускоренных исследований, описанных в разделах III и IV настоящих Требований;

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

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

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

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

"серии, подвергаемые исследованиям стабильности в соответствии с обязательством" (commitment batches) – промышленные серии фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, исследования стабильности которых начаты или окончены после регистрации в соответствии с обязательством, взятым на себя заявителем во время проведения процедур в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы и указанным в регистрационном досье;

"спецификация на выпуск", "спецификация при выпуске" (release specification) – перечень показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, с

помощью которых определяется качество лекарственного препарата на момент выпуска;

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

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

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

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

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

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

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

"условия хранения" – оптимальные параметры окружающей среды (температура, влажность окружающего воздуха, световой режим и др.) и правила обращения (меры

предохранения от порчи и др.), необходимые для обеспечения сохранения качества лекарственного препарата или фармацевтической субстанции;

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

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

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

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

Сноска. Пункт 5 с изменением, внесенным Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 30.06.2020 № 86 (вступает в силу по истечении 30 календарных дней с даты его официального опубликования).

III. Исследования стабильности новых фармацевтических субстанций

1. Общие положения

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

Положения настоящего раздела не применяются при составлении заявлений о регистрации лекарственного препарата с упрощенным регистрационным досье, заявлений о внесении изменений в регистрационное досье, заявлений о получении разрешения на проведение клинических исследований и т. п.

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

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

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

2. Стрессовые исследования

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

10. Для подтверждения идентифицированных продуктов и путей деградации могут быть дополнительно представлены данные, опубликованные в научной литературе. Отдельное исследование определенных продуктов деградации может не понадобиться, если обосновано, что они не образуются в условиях ускоренных или долгосрочных исследований. Если таких данных нет, то необходимо провести стрессовые исследования.

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

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

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

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

3. Выбор серий

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

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

4. Система "контейнер – укупорка"

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

5. Спецификация на выпуск и спецификация на срок годности

18. Исследование стабильности включает в себя исследование таких свойств фармацевтической субстанции, которые подвержены изменениям в ходе хранения и, вероятнее всего, будут влиять на качество, безопасность и (или) эффективность. Исследование должно охватывать, если применимо, физические, химические, биологические и микробиологические показатели. Необходимо использовать валидированные в соответствии с руководством по валидации аналитических методик, утвержденным Комиссией, аналитические методики, свидетельствующие о стабильности. Необходимость и объем исследований, подлежащих повторению, зависят от результатов валидационных исследований.

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

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

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

6. Частота исследований

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

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

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

7. Условия исследований

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

25. Используемые при проведении исследований приборы должны контролировать условия хранения в рамках соответствующих диапазонов, описанных в настоящих Требованиях. Условия хранения должны отслеживаться и регистрироваться используемыми приборами либо исследователем. Кратковременные изменения условий из-за открывания двери прибора для хранения принимаются как неизбежные. В случае отклонения от условий хранения ввиду неисправности прибора последствия должны быть установлены и занесены в отчет, если предполагается, что это повлияло на результаты исследования стабильности. Последствия отклонений, которые превышают допустимые отклонения в условиях хранения в течение более чем 24 часов, должны быть проанализированы.

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

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

28. Общие правила.

Таблица 1

Условия исследований "Общие правила"

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

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

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

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

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

29. Если в условиях ускоренных исследований в любой момент времени в течение 6 месяцев наблюдается значимое изменение, то должны проводиться дополнительно промежуточные исследования в рекомендованных в спецификации условиях хранения. Результаты должны оцениваться по отношению к критерию "значимое изменение" (это применимо в случае, если долгосрочные исследования проводятся при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5 процентов) и включать в себя все исследования в рамках долгосрочных исследований, если не представлены экспериментально или аналитически подтвержденные обоснования иного. В документах для регистрации должны содержаться данные промежуточных исследований, полученные как минимум в течение 6 месяцев (при общей продолжительности исследований 12 месяцев).

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

Таблица 2

Условия исследований фармацевтических субстанций, подлежащих хранению в холодильнике

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи документов на регистрацию (мес.)
Долгосрочное	5 ± 3 °C	12
Ускоренное*	25 ± 2 °C и 60 ± 5 %, или 30 ± 2 °C и 65 ± 5 %**, или 30 ± 2 °C и 75 ± 5 %**	6
----- * Выбор условий хранения для ускоренных исследований основан на оценке рисков. Исследования при неблагоприятных условиях могут быть альтернативой исследованию при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5 % или температуре 30 ± 2 °C и относительной влажности 65 ± 5 %. ** Выполняется при обращении лекарственных средств в странах климатических зон III и IV, определенных в приложении № 1 к настоящим Требованиям.		

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

32. Если в условиях ускоренных исследований в 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.

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

необходимо, рассмотрение данного вопроса должно быть подкреплено дальнейшими исследованиями одной серии фармацевтической субстанции продолжительностью менее 3 месяцев, но с проведением исследований фармацевтической субстанции с частотой, большей, чем при проведении ускоренных исследований этой фармацевтической субстанции.

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

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

Таблица 3

Условия исследований фармацевтических субстанций, подлежащих хранению в морозильной камере

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

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

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

8. Обязательство по продолжению исследований стабильности

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

38. Если имеющиеся данные о долгосрочной стабильности первичных серий не охватывают весь предлагаемый период до повторных исследований, одобренный по результатам регистрации, с целью однозначного определения такого периода заявителю при проведении процедур в соответствии с Правилами регистрации и

экспертизы необходимо представить гарантийное письмо, содержащее обязательство по продолжению исследований стабильности после получения регистрационного удостоверения.

В соответствии с указанным гарантийным письмом заявитель обязуется представить:

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

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

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

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

9. Оценка данных

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

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

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

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

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

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

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

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

10. Указания в маркировке

47. Указания в маркировке относительно условий хранения необходимо формулировать согласно Требованиям к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 76.

Указания по хранению должны быть установлены на основании оценки стабильности фармацевтической субстанции и отражены в маркировке. При необходимости следует привести специальные указания, особенно в отношении фармацевтических субстанций, которые не выдерживают замораживания. Нельзя использовать такие термины, как "условия окружающей среды" или "комнатная температура".

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

11. Продолжение исследований стабильности после регистрации

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

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

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

- номер серии (серий) и размеры серий;

- соответствующие физические, химические и биологические аналитические методики или ссылки на них;

- критерии приемлемости;

- описание системы "контейнер – укупорка";

- частота исследований;

- описание условий хранения (стандартные условия для долгосрочных исследований, установленные в настоящих Требованиях и согласующиеся с маркировкой фармацевтической субстанции);

- иные сведения, специфичные для фармацевтической субстанции.

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

подтверждения стабильности. В определенных ситуациях в программу наблюдения за стабильностью могут быть включены дополнительные серии. Например, продолжение исследований стабильности должно проводиться после любого значимого изменения или значительного отклонения в технологии производства или в системе упаковки, что может оказать влияние на стабильность фармацевтической субстанции (дополнительно следует учитывать положения раздела X настоящих Требований).

52. Все результаты исследований, не соответствующие спецификации, и нетипичные тенденции должны быть изучены. Каждое подтвержденное значимое изменение, результаты исследований, не соответствующие спецификации, и нетипичные тенденции должны быть немедленно доведены до сведения производителя лекарственного препарата. Возможные воздействия на серии при реализации должны рассматриваться и обсуждаться с соответствующим производителем и уполномоченным органом референтного государства, зарегистрировавшим лекарственный препарат.

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

IV. Исследования стабильности новых лекарственных препаратов

1. Общая информация

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

2. Исследования на фотостабильность

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

3. Выбор серий

56. Данные о стабильности должны быть получены как минимум для 3 первичных серий лекарственного препарата. Первичные серии должны быть произведены по той

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

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

4. Система "контейнер – укупорка"

58. Исследования стабильности должны проводиться в отношении лекарственных средств, упакованных с использованием той же первичной упаковки (системы "контейнер – укупорка"), которая будет применяться в сериях, предназначенных для реализации. При выполнении вторичной (потребительской) упаковкой защитных функций исследование должно проводиться в отношении лекарственного средства, упакованного во вторичную (потребительскую) упаковку. Исследования, проведенные в отношении лекарственного препарата без первичной упаковки или в упаковке из других видов упаковочных материалов по сравнению с предназначенными для реализации, могут быть частью стрессовых исследований или рассматриваться как дополнительная подтверждающая информация.

5. Спецификация

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

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

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

Критерии приемлемости на срок годности следует устанавливать с учетом доступных сведений о стабильности. На основании оценки стабильности и изменений, возникающих при хранении, допускается наличие обоснованных расхождений между критериями приемлемости на срок годности и на выпуск.

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

6. Частота исследований

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

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

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

65. При обосновании допускается использовать сокращенные протоколы (выбор крайних вариантов (брекетинг) и матричное планирование), которые в отношении

определенных комбинаций факторов предусматривают меньшую частоту исследований или их отсутствие.

7. Условия хранения

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

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

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

69. В целях составления информации о применении, условиях хранения и периоде применения восстановленного или разведенного лекарственного препарата необходимо изучить его стабильность после восстановления или разведения. Такие исследования необходимо проводить на первичных сериях восстановленного или разведенного лекарственного препарата на протяжении предлагаемого периода применения в рамках формализованных исследований в начальной и конечной временных точках и, если до начала регистрации данные долгосрочных исследований о полном сроке годности отсутствуют, на 12-м месяце или в последней временной точке, для которой будут доступны данные. Повторение таких исследований с сериями, по которым взяты обязательства, как правило, не требуется.

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

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

72. Условия исследований "Общие правила" приведены в таблице 4.

Таблица 4

Условия исследований "Общие правила"

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

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

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

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

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

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

74. Исследования лекарственных препаратов, упакованных в герметичные контейнеры.

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

75. Исследования лекарственных препаратов, упакованных в полупроницаемые контейнеры.

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

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

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

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

Условия исследований лекарственных препаратов, упакованных в полупроницаемые контейнеры

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)
Долгосрочное *	25 ± 2 °C и 40 ± 5 % или 30 ± 2 °C и 35 ± 5 %	12
Промежуточное **	30 ± 2 °C и 35 ± 5 %	6
Ускоренное	40 ± 2 °C и не более 25 %	6
----- * Условия, при которых будут проводиться долгосрочные исследования, определяются климатической зоной, для которой предназначен лекарственный препарат, и выбираются заявителем. Исследования при температуре 30 ± 2 °C и относительной влажности 35 ± 5 % могут быть альтернативными исследованиям при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности 40 ± 5 %. ** Если долгосрочные исследования проводятся при температуре 30 ± 2 °C и относительной влажности 35 ± 5 %, то промежуточные исследования не проводятся.		

76. Если в ходе 6-месячного исследования в условиях ускоренного хранения обнаруживается значимое изменение, не являющееся потерей в массе, то в целях исследования влияния 30-градусной температуры в дополнение к долгосрочным исследованиям при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности 40 ± 5 % необходимо провести дополнительное исследование в промежуточных условиях по описанному в общих правилах алгоритму. Значимое изменение, выражающееся исключительно в потере в массе в условиях ускоренного хранения, не требует проведения исследования в промежуточных условиях. Тем не менее необходимо представить данные, подтверждающие, что на протяжении предложенного срока годности при температуре 25 ± 2 °C и базовой относительной влажности 40 % лекарственный препарат не подвергнется значительной потере в массе.

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

78. Альтернативный подход к исследованию при базовой относительной влажности согласно таблице 5 (долгосрочные или ускоренные исследования) заключается в проведении исследований стабильности в условиях более высокой относительной влажности и вычислении потери в массе при базовой относительной влажности путем

перерасчета. Это осуществляется путем экспериментального определения коэффициента проницаемости для системы "контейнер – укупорка" или, как показано в примере ниже, путем расчета коэффициента скорости потери в массе между двумя условиями влажности при одной и той же температуре. Коэффициент проницаемости системы "контейнер – укупорка" можно определить экспериментально, используя пессимистический сценарий (например, наибольшее разведение из серии концентраций) для предлагаемого лекарственного препарата.

Пример определения потери в массе.

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