**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Стабильность и сроки годности лекарственных средств** |  | **ОФС.1.1.0009** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.1.0009.18** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает требования к изучению стабильности и установлению сроков годности фармацевтических субстанций химического и минерального происхождения и соответствующих лекарственных препаратов на их основе; фармацевтических субстанций растительного происхождения и лекарственных препаратов, полученных на их основе; гомеопатических лекарственных средств.

Требования к исследованию стабильности и установлению сроков годности биологических лекарственных средств устанавливает ОФС «Стабильность биологических лекарственных средств».

**Термины и определения**

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

*Новая фармацевтическая субстанция –* фармацевтическая субстанция, содержащая новую молекулу химического вещества, которое ранее не было включено в состав какого-либо зарегистрированного лекарственного препарата. Новая соль, эфир или производное (с ковалентной связью) фармацевтической субстанции, разрешённой для применения, считается новой фармацевтической субстанцией, подлежащей испытанию стабильности в соответствии с требования настоящей общей фармакопейной статьи.

*Существующая фармацевтическая субстанция –* фармацевтическая субстанция, которая была разрешена к применению в составе соответствующего лекарственного препарата, зарегистрированного в установленном порядке.

*Стабильная фармацевтическая субстанция –* фармацевтическая субстанция считается стабильной, если соответствует требованиям спецификации при хранении при температуре 25 °С и относительной влажности 60 % или при температуре 30 °С и относительной влажности 60 % (65 %) в течение двух лет, а также при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % при хранении в течение 6 мес.

*Срок годности –* период времени, в течение которого лекарственное средство должно полностью соответствовать спецификации на срок годности при надлежащем хранении в условиях, указанных в фармакопейной статье и на упаковке.

*Период до проведения повторных испытаний стабильных фармацевтических субстанций –* период времени до проведения повторных испытаний, в течение которого стабильная фармацевтическая субстанция соответствует спецификации качества и пригодна для производства лекарственного препарата при надлежащих условиях её хранения. По истечении этого периода серия стабильной фармацевтической субстанции, предназначенная для использования в производстве лекарственного препарата, должна быть повторно испытана на соответствие спецификации и затем незамедлительно использована. Серия стабильной фармацевтической субстанции может быть испытана многократно, и разные части серии могут быть использованы после каждого повторного испытания до тех пор, пока они продолжают соответствовать спецификации.

*Дата производства лекарственного препарата –* дата выполнения первой производственной операции, связанной со смешиванием фармацевтической субстанции с другими компонентами лекарственного препарата.

*Дата производства фармацевтической субстанции –* начальная дата производственной операции по фасовке и упаковке.

Примечание ***–*** для лекарственных препаратов, состоящих из одной фармацевтической субстанции, находящейся в первичной упаковке, датой производства считается начальная дата наполнения первичной упаковки.

*Дата выпуска –* дата поступления или разрешения поступления лекарственного средства в обращение.

*Спецификация на выпуск (спецификация при выпуске) –* перечень показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, с помощью которых определяют качество фармацевтической субстанции или лекарственного препарата на момент выпуска.

*Спецификация на срок годности –* перечень показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, которым должна соответствовать фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат в течение срока годности (периода до проведения повторных испытаний для стабильных фармацевтических субстанций).

*Промышленная серия –* серия фармацевтической субстанции или лекарственного препарата промышленного масштаба, произведённая в производственном помещении с использованием производственного оборудования таким образом, как указано в регистрационном досье.

*Опытно-промышленная серия –* серия фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, произведённая на промышленном оборудовании в соответствии с технологией (или посредством её моделирования), используемой при полномасштабном серийном производстве. Для твёрдых лекарственных форм для приёма внутрь опытно-промышленная серия, как правило, составляет не менее 1/10 объёма промышленной серии или 100 000 единиц дозированной лекарственной формы (в зависимости от того, что больше).

*Полупроницаемая упаковка* – упаковка, которая позволяет проникать через неё растворителю, обычно воде, но препятствует потере растворённого вещества. Механизм проникновения растворителя происходит за счет адсорбции одной поверхностью упаковки, диффузии через материал упаковки и десорбции растворителя с другой поверхности упаковки. Проникновение происходит в соответствии с градиентом парциального давления. К полупроницаемой упаковке относят ампулы, флаконы, бутылки, пакеты и другие типы упаковки из полимерных материалов (полиэтилена низкой плотности).

Примечание *–* термины и определения, используемые в настоящей общей фармакопейной статье, указаны также в ОФС «Лекарственные формы», ОФС «Упаковка лекарственных средств».

**Общие положения**

Целью изучения стабильности лекарственного средства является:

- получение данных об изменении качества фармацевтической субстанции или лекарственного препарата с течением времени под влиянием различных факторов окружающей среды, таких как, температура, влажность, свет и др.;

- получение данных о влиянии на качество лекарственного средства системы упаковки и её элементов, включая укупорочные средства и упаковочные материалы;

- изучение влияния на качество лекарственного препарата результатов взаимодействия фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами или результатов взаимодействия двух или более фармацевтических субстанций в лекарственном препарате с фиксированными комбинациями доз и т.д.;

- получение данных о сохранении качества, эффективности и безопасности во время применения лекарственного препарата после вскрытия первичной многодозовой упаковки;

- получение данных о качестве восстановленного/разбавленного лекарственного препарата, в том числе стерильного, после подготовки к применению и в период его применения;

- получение сведений об эффективности антимикробных консервантов, антиоксидантов в лекарственных препаратах и др.

Данные, полученные в ходе изучения стабильности, необходимы:

- для установления срока годности малоустойчивых (нестабильных) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов;

- для установления периода до проведения повторных испытаний стабильных фармацевтических субстанций;

- для установления рекомендуемых требований к надлежащим условиям хранения и перевозки лекарственного средства и последующего выбора необходимых указаний по его маркировке;

- для выбора надлежащих упаковочных материалов, системы упаковки/укупорки, включающей укупорочные средства и другие элементы упаковки для конкретного лекарственного средства;

- для установления периода применения и условий хранения восстановленного/разбавленного лекарственного препарата;

- для установления, при необходимости, периода применения и условий хранения лекарственного препарата в многодозовой упаковке после первого вскрытия упаковки;

- для обоснования использования необходимой концентрации антимикробных консервантов в лекарственных препаратах и др.

Изучение стабильности должно осуществляться по программе (плану), при разработке которой необходимо учитывать статус исследуемого лекарственного средства:

- новая или существующая фармацевтическая субстанция;

- новый или существующий лекарственный препарат;

- новая лекарственная форма лекарственного препарата.

Программа изучения стабильности лекарственных средств должна включать виды планируемых испытаний (стрессовые, ускоренные, долгосрочные), выбор серий, описание системы упаковки/укупорки; испытуемые характеристики; методики испытаний; периодичность (частоту) испытаний; требования к условиям хранения лекарственных средств при проведении испытаний.

Особое внимание необходимо обращать на разработку программы изучения стабильности новых лекарственных средств.

Программа изучения стабильности существующих лекарственных средств должна быть основана на уже имеющихся научных сведениях о свойствах исследуемого лекарственного средства в различных практических ситуациях. В зависимости от наличия и характера информации по стабильности существующих лекарственных средств, объём необходимых испытаний при изучении стабильности может быть сокращен.

**Общие рекомендации по изучению стабильности лекарственных средств**

***Требования к выбору методов и методик изучения стабильности***

Изучение стабильности должно включать испытания таких характеристик лекарственного средства, которые подвержены изменениям в процессе хранения и которые, вероятно, могут оказать влияние на качество, безопасность и/или эффективность лекарственного средства. В зависимости от конкретной ситуации объём испытаний по изучению стабильности должен охватить все физические, химические, биологические и микробиологические параметры лекарственного средства. При изучении стабильности лекарственного препарата необходимо также определять содержание антимикробных консервантов, антиоксидантов, проверять функциональные свойства, например, для системы доставки дозы лекарственной формы и т.д.

Должны быть применены валидированные аналитические методики, позволяющие охарактеризовать стабильность. Необходимость проведения повторных испытаний по изучению стабильности и их объём будут зависеть от результатов валидации.

Могут быть применены методы и методики испытаний, регламентированные фармакопейной статьей на конкретное лекарственное средство, если они позволяют выявить различия между показателями качества исследуемого лекарственного средства и продуктами его распада (деградации). При этом все возможные примеси и продукты разложения лекарственного средства, образующиеся в ходе процесса изучения стабильности, должны контролироваться.

В случае необходимости допустимо использование других специальных методов исследований, валидированных по отношению к фармакопейным методам.

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 лекарственного средства должны быть определены *критерии приемлемости*, представляющие собой числовые пределы, интервалы или другие критерии. В случае испытания фармацевтической субстанции критерии приемлемости должны включать верхние пределы содержания отдельных примесей и продуктов разложения, а также пределы их суммарного содержания, установленные исходя из требований по безопасности и/или эффективности.

Особое внимание необходимо обратить на разработку критериев приемлемости при изучении стабильности нового лекарственного средства, изучение стабильности которого проводится впервые. Критерии приемлемости для существующего лекарственного средства следует устанавливать на основании уже имеющейся информации о его стабильности.

Допускаются приемлемые и обоснованные отклонения одних и тех же 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.

Любые различия между критериями приемлемости в спецификациях на выпуск и на срок годности лекарственного препарата относительно содержания антимикробных консервантов,должны быть подтверждены обоснованной корреляцией химического состава и эффективности этих консервантов, доказанной на этапе фармацевтической разработки для окончательного состава (за исключением концентрации антимикробного консерванта) лекарственного препарата, предназначенного для обращения на фармацевтическом рынке. Необходимо провести испытания стабильности одной исходной серии лекарственного препарата относительно эффективности антимикробных консервантов (в дополнение к их количественному определению) в течение предполагаемого срока годности независимо от того, имеются ли различия между критериями приемлемости относительно содержания антимикробного консерванта в спецификации, применяемой при выпуске и спецификации, применяемой в течение срока годности.

При исследовании стабильности лекарственного препарата одновременно с изучением стабильности действующего и вспомогательного веществ оценивают их совместимость.

При необходимости, как часть официальных исследований стабильности, должны быть проведены испытания стабильности лекарственного препарата после его подготовки к применению или после восстановления/разведения, чтобы получить информацию для маркировки лекарственного препарата относительно подготовки к применению, условиям хранения и периоду использования после подготовки к применению или после восстановления/разведения.

При изучении стабильности возможно получение результатов, выходящих за пределы спецификации, называемых «значительными изменениями».

*«Значительное изменение фармацевтической субстанции»* означает изменение, после которого фармацевтическая субстанция перестает соответствовать спецификации.

*«Значительное изменение лекарственного препарата»* означает изменение следующих показателей:

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

- превышение содержания любого продукта разложения (деградации) свыше критерия приемлемости;

- несоответствие критериям приемлемости в отношении внешнего вида, физических свойств и функциональных характеристик (например, таких как, цвет, разделение фаз, способность к ресуспендированию, спекаемость (комкование), твёрдость (прочность), доставка одной дозы аэрозоля при однократном нажатии клапана). Вместе с тем, некоторые изменения физических свойств могут быть прогнозируемы в условиях ускоренных испытаний, например, размягчение суппозиториев, расплавление кремов, частичная потеря адгезии для трансдермальных лекарственных препаратов.

Кроме того, в зависимости от лекарственной формы:

- несоответствие критериям приемлемости по значению «рН»;

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

Для изучения стабильности лекарственных средств используют долгосрочные, ускоренные, промежуточные испытания стабильности, а также стрессовые испытания, включая испытания на фотостабильность.

*Долгосрочные испытания* стабильности лекарственных средствпредставляют собой испытания по изучению стабильности физических, химических, биологических, биофармацевтических и микробиологических характеристик фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, проводимые в условиях хранения, заявленных в фармакопейной статье и нормативной документации в период предполагаемого срока годности (предполагаемого периода до проведения повторных испытаний).

Полученные данные долгосрочных испытаний стабильности используют для установления срока годности (периода до проведения повторных испытаний), а также для подтверждения предполагаемого срока годности (периода до проведения повторных испытаний) и условий хранения, предлагаемых (или утвержденных) в маркировке лекарственного средства.

Долгосрочные испытания необходимо проводить в рекомендованной для данного лекарственного средства потребительской упаковке при постоянных верхних (наиболее высоких) показателях температуры и относительной влажности установленного режима хранения в течение всего предполагаемого срока годности (периода до проведения повторных испытаний).

В ряде случаев могут требоваться дополнительные испытания при нижней температуре установленного режима хранения (например, для мягких лекарственных форм, для которых возможны изменения их физико-химического состояния при пониженных температурах).

*Ускоренные испытания* стабильности лекарственных средств представляют собой испытания, спланированные таким образом, чтобы увеличить скорость химического разложения или физического изменения фармацевтической субстанции или лекарственного препарата посредством создания особенно неблагоприятных условий хранения.

Данные, полученные при ускоренных испытаниях стабильности лекарственного средства, являются, как правило, дополнительными к результатам его долгосрочных испытаний, и могут быть использованы для оценки более отдаленных химических эффектов при долгосрочных испытаниях, а также для оценки влияния кратковременных отклонений от условий хранения, заявленных в фармакопейной статье или нормативной документации, которые могут возникнуть, например, при перевозке. Результаты исследований при ускоренных испытаниях не всегда позволяют прогнозировать физические изменения.

*Промежуточные испытания* заключаются в изучении стабильности лекарственного средства в условиях, проводимых при температуре 30° С и относительной влажности 65 %, при которых прогнозируется умеренное повышение скорости/степени химического разложения (деградации) или физических изменений фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, которые предполагается хранить продолжительное время при температуре 25 °С.

*Стрессовые испытания* представляютсобой испытания стабильности лекарственного средства, проводимые в специально созданных стрессовых условиях, как правило, более неблагоприятных, чем условия ускоренных испытаний, с целью исследования вынужденного процесса разложения и установления продуктов и механизмов разложения лекарственного средства.

Стрессовые испытания проводят для оценки наиболее вредного влияния факторов внешней среды (высокие и низкие температуры, влага, кислород и другие компоненты воздуха, свет и т.п.) и зависимости от времени и условий их воздействия.

Стрессовые испытания фармацевтической субстанции – испытания, проводимые с целью оказания помощи в идентификации вероятных продуктов разложения (деградации) фармацевтической субстанции. Изучение продуктов разложения в стрессовых условиях помогает установить пути деградации и стабильность, присущую молекуле, а также подтвердить пригодность аналитических методик, используемых для изучения стабильности, при их разработке и валидации. Характер стрессовых испытаний зависит от конкретной фармацевтической субстанции и вида лекарственной формы лекарственного препарата, для производства которого она предназначена.

Стрессовые испытания фармацевтической субстанции проводят в том случае, если в документах или научной литературе отсутствуют данные о возможных продуктах ее разложения. Если продукты разложения фармацевтической субстанции известны, например, указаны в фармакопейной статье или научной литературе, то можно руководствоваться этими данными и стрессовые испытания не проводить. Отдельное изучение определенных продуктов разложения может не понадобиться, если известно, что эти продукты не образуются в условиях ускоренных или долгосрочных испытаний. Если таких данных нет, то необходимо провести стрессовые испытания.

Дополнительная информация о влиянии на стабильность лекарственных средств процессов их химической деградации, особенностей лекарственных форм, факторов окружающей среды указана в ОФС «Аспекты стабильности лекарственных средств».

Стрессовые испытания проводят на одной серии фармацевтической субстанции. Должно быть изучено влияние на фармацевтическую субстанцию:

- температур, превышающих температуры при ускоренных испытаниях с последовательным ее повышением на 10° С (например, 50 °С, 60 °С и т.д.);

- повышенной влажности (например, относительной влажности 75 % и выше);

- окисления, при необходимости;

- фотолиза, при необходимости;

- гидролиза в широком интервале значений рН, если действующее вещество находится в виде раствора или суспензии.

Стрессовые испытания лекарственного препарата включают испытания фотостабильности и параметров, специфических для определения лекарственных форм.

*Испытания фотостабильности* проводят в соответствии с требованиями ОФС «Определение фотостабильности лекарственных средств». Испытание фотостабильности является неотъемлемой частью стрессовых испытаний новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Объём исследований лекарственного средства определяется наличием или отсутствием изменений, возникающих в результате влияния света.

Объём испытаний фармацевтической субстанции или лекарственного препарата зависит от наличия или отсутствия допустимого изменения по окончании испытания под воздействием света.

*План изучения стабильности* лекарственного средства может быть полным, предусматривающим испытания образцов по каждому из предусмотренных факторов в каждой точке контроля, и может быть сокращённым. Любой план сокращённых исследований должен позволять адекватно прогнозировать срок годности (период до проведения повторных испытаний) лекарственного средства.

Необходимо учесть потенциальный риск плана сокращённых исследований и установить меньший срок годности (период до проведения повторных испытаний), чем они могли бы быть установлены при проведении полных исследований, вследствие меньшего количества собранных данных.

К планам сокращенных исследований стабильности лекарственных средств относят такие методы, как метод крайних вариантов (брэкетинг) и матричный метод. Планы сокращённых исследований могут быть применены при изучении стабильности большинства типов лекарственных препаратов. При изучении стабильности фармацевтических субстанций матричный метод имеет ограниченную пользу, а метод крайних вариантов вообще не применим.

*Метод крайних вариантов (значений) (брэкетинг)* предусматривает построение сокращённого плана исследований стабильности лекарственных препаратов таким образом, что испытывают образцы только с крайними (предельными) значениями в ряду определенного фактора во всех временных точках контроля, что и при проведении исследований по полному плану. План предполагает, что стабильность образцов с любыми промежуточными вариантами в ряду определённого фактора приравнивается к стабильности образцов с крайними значениями.

Факторы метода крайних вариантов — это переменные факторы (например, дозировка, размер упаковки и/или объём наполнения), влияние которых на стабильность лекарственного препарата должно быть оценено согласно плану исследований.

Применение метода крайних вариантов считается нецелесообразным, если нельзя показать, что значения дозировки или размеры системы упаковки и/или объёмы наполнения, выбранные для испытаний, являются действительно крайними.

Метод крайних вариантов может быть применим для лекарственных препаратов с разной дозировкой, но имеющих идентичный или очень сходный (близкий) состав, например, для:

- капсул с разной дозировкой, полученных путём заполнения одной и той же смесью порошков, содержимое которых имеет разную массу;

- таблеток с разной дозировкой, полученных путём прессования разных количеств одного и того же исходного гранулята;

- растворов для приёма внутрь с разной дозировкой, состав которых незначительно отличается только вспомогательными веществами (например, красителями, корригентами вкуса и запаха) и др.

При достаточном обосновании метод крайних вариантов можно применять при изучении стабильности лекарственных препаратов с разной дозировкой, в составе которых изменяется соотношение количества фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ. Если же в лекарственных препаратах с разными дозировками использованы разные вспомогательные вещества, то метод крайних вариантов, как правило, не следует применять.

Выбор метода крайних вариантов может быть применим для лекарственных препаратов, имеющих одинаковую систему упаковки/укупорки, при условии, если один фактор (размер упаковки или объём наполнения) варьирует, а второй остается неизменным.

При наличии обоснования метод крайних вариантов можно применять при изучении лекарственных препаратов с одинаковой упаковкой, но с разными укупорочными средствами.

В табл. 1 приведён пример плана, предусматривающего применение метода крайних вариантов для лекарственного препарата, представленного в трёх дозировках (50, 75 и 100 мг) и в упаковках трёх размеров (15, 100 и 500 мл). В данном примере должно быть показано, что размеры упаковок из полиэтилена высокой плотности вместимостью 15 мл и 500 мл действительно представляют крайние значения фактора. Серии для каждой выбранной комбинации должны пройти испытания в каждой точке контроля, как предусмотрено в плане полных исследований.

Таблица 1 – Пример плана, предусматривающего выбор метода крайних вариантов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Дозировка, мг** | **50** | **75** | **100** |
| **Серия** | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| **Размер упаковки, мл** | **15** | Т | Т | Т |  |  |  | Т | Т | Т |
| **100** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **500** | Т | Т | Т |  |  |  | Т | Т | Т |
| Примечание *–* «Т» означает образец, подлежащий испытаниям |

*Матричный метод* предусматривает построение плана исследований стабильности таким образом, что в определенной момент времени отбирают и исследуют только часть от общего количества возможных образцов для всех комбинаций факторов. При последующем контроле (в последующий момент времени) исследуют другой комплект образцов из общего количества для всех комбинаций факторов. Метод предполагает, что стабильность испытанных образцов отождествляется со стабильностью всех образцов в данный момент времени. Должны быть выявлены отличия в образцах для одного и того же лекарственного препарата, например, отличия, связанные с разными сериями, разной дозировкой, разным размером системы упаковки и укупорочных средств одинакового типа и, возможно, в некоторых случаях с разными системами упаковки/укупорки.

Если стабильность лекарственного препарата зависит от вторичной упаковки, то матричный метод можно применять параллельно для всех систем упаковки/укупорки.

Каждое условие хранения должно подвергаться обработке отдельно по своему собственному плану, предусматривающему использование матриц. Матричный метод не следует применять для всех испытуемых факторов, но при наличии обоснования для различных испытуемых факторов могут быть применены альтернативные планы, предусматривающие использование матриц.

Матричный метод может быть применим для лекарственных препаратов с разной дозировкой, но имеющих идентичный или очень сходный состав, например, для:

- капсул с разной дозировкой, полученных путём заполнения одной и той же смесью порошков, содержимое которых имеет разную массу;

- таблеток с разной дозировкой, полученных путём прессования разных количеств одного и того же исходного гранулята;

- растворов для приёма внутрь с разной дозировкой, состав которых незначительно отличается только вспомогательными веществами (например, красителями, корригентами запаха, вкуса) и др.

Другими примерами факторов матричного метода являются серии лекарственного препарата, полученные с использованием одного и того же процесса и оборудования, а также размеры упаковки и (или) объём наполнения для одной и той же системы упаковки/укупорки.

При наличии обоснования матричный метод можно применять при изучении стабильности лекарственных препаратов с разной дозировкой, в составе которых изменяется соотношение количества фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, либо используются разные вспомогательные вещества, а также лекарственных препаратов с различной дозировкой, которые имеют разные системы упаковки/укупорки.

При построении плана исследований стабильности лекарственных препаратов матричным методом следует предусмотреть, чтобы в начальной и конечной точках контроля были испытаны образцы, соответствующие всем комбинациям выбранных факторов, а в промежуточных точках контроля – образцы с определёнными наборами выбранных комбинаций факторов.

Примеры матричного планирования точек контроля для лекарственного препарата с двумя значениями дозировки (S1 и S2) приведены в табл. 2 и табл. 3. Выражения *«сокращение наполовину»* и *«сокращение на треть»* означают степень сокращения испытаний относительно первоначального плана полного исследования. Например, *«сокращение наполовину»* — это исключение одной из каждых двух точек контроля, предусмотренных планом полного исследования, а *«сокращение на треть»* — исключение одной из каждых трёх точек контроля. В примерах, приведённых в табл. 2 и табл. 3, сокращение составляет менее половины и менее одной трети, поскольку включены полные исследования всех комбинаций факторов в некоторых точках контроля. Эти примеры включают полный комплекс испытаний в начальной и конечной точках контроля и на момент истечения срока 12 мес. от начала исследований. Следовательно, максимальное сокращение составляет менее половины (24/48) или одной трети (16/48), то есть реально составляет 15/48 или 10/48 соответственно.

Таблица 2 – Пример плана матричного метода точек контроля для лекарственного препарата с двумя значениями дозировки *«сокращение наполовину»*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Точки 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» означает образец, подлежащий испытаниям |

Таблица 3 — Пример плана матричного метода точек контроля для лекарственного препарата с двумя значениями дозировки *«сокращение на треть»*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Точки 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 |
| **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 | Т |
| Примечание – «Т» означает образец, подлежащий испытаниям |

В табл. 4 и табл. 5 приведены дополнительные примеры плана матричного метода для лекарственного препарата, представленного в трёх значениях дозировок и в упаковках трёх размеров. В табл. 4 приведено матричное планирование только точек контроля, а в табл. 5 — матричное планирование точек контроля и факторов. Согласно табл. 4 испытаниям подвергаются образцы, соответствующие всем комбинациям факторов, включая серии, значения дозировки и размеры упаковки, в то время как согласно табл. 5 образцы с определёнными комбинациями значений этих факторов испытанию не подлежат.

Таблица 4 – Пример плана матричного метода точек контроля для лекарственного препарата с тремя значениями дозировки

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Дозировка** | **S1** | **S2** | **S3** |
| **Размер упаковки** | А | В | С | А | В | С | А | В | С |
| **Серия 1** | Т1 | Т2 | ТЗ | Т2 | ТЗ  | Т1 | ТЗ  | Т1 | Т2 |
| **Серия 2** | Т2 | ТЗ | Т1 | ТЗ  | Т1 | T2 | T1 | Т2 | ТЗ  |
| **Серия 3** | ТЗ  | Т1 | Т2 | Т1 | Т2 | ТЗ  | Т2 | ТЗ | T1 |
| Примечание – Обозначения:S1, S2, S3 – различные значения дозировки; А, В, С – различные размеры упаковки; Т – образец, подлежащий испытанию; Т1, T2, Т3 – точки контроля, где:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Точка контроля (месяцы)** | **0** | **3** | **6** | **9** | **12** | **18** | **24** | **36** |
| **Т1** | Т |  | Т | Т | Т | Т | Т | Т |
| **T2** | Т | Т |  | Т | Т |  | Т | Т |
| **Т3** | Т | Т | Т |  | Т | Т |  | Т |

 |

Таблица 5 – Пример плана матричного метода точек контроля для лекарственного препарата с тремя значениями дозировки

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Дозировка** | **S1** | **S2** | **S3** |
| **Размер упаковки** | А | В | С | А | В | С | А | В | С |
| **Серия 1** | Т1 | Т2 |  | Т2 |   | Т1 |   | Т1 | Т2 |
| **Серия 2** |  | ТЗ | Т1 | ТЗ  | Т1 |  | T1 |  | ТЗ  |
| **Серия 3** | ТЗ  |  | Т2 |  | Т2 | ТЗ  | Т2 | ТЗ |  |
| Примечание – Обозначения:S1, S2, S3 – различные дозировки;А, В, С– различные размеры упаковки;Т – образец, подлежащий испытанию; Т1, T2, Т3 – точки контроля, где:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Точка контроля (месяцы)** | **0** | **3** | **6** | **9** | **12** | **18** | **24** | **36** |
| **Т1** | Т |  | Т | Т | Т | Т | Т | Т |
| **T2** | Т | Т |  | Т | Т |  | Т | Т |
| **Т3** | Т | Т | Т |  | Т | Т |  | Т |

 |

При применении плана матричного метода, необходимо учитывать следующие данные (перечень вопросов не является исчерпывающим):

- осведомлённость о вариабельности данных;

- ожидаемая стабильность лекарственного препарата;

- наличие данных, дополнительно подтверждающих стабильность;

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

- число комбинаций факторов при исследовании.

Как правило, использование матричного метода применимо, если дополнительные данные свидетельствуют о прогнозируемой стабильности лекарственного препарата. Использование матричного метода возможно, если дополнительные данные, подтверждающие стабильность, свидетельствуют о незначительной вариабельности. Вместе с тем, если дополнительные данные подтверждают среднюю вариабельность, то использование матричного метода должно быть обосновано статистически. Если дополнительные данные свидетельствуют о значительной вариабельности, то использование матричного метода неприменимо.

Статистическое обоснование должно основываться на оценке способности плана матричного метода обнаруживать различия между факторами, определяющими скорость деградации, или давать точные результаты при установлении срока годности.

Если принято решение об использовании плана матричного исследования, то необходимо определить возможную степень сокращения плана полных исследований в зависимости от количества комбинаций факторов, подлежащих оценке. Чем больше факторов, касающихся лекарственного препарата и чем больше уровней в каждом факторе, тем большая степень сокращения может быть обоснована. Однако любой сокращённый план исследований должен позволять адекватно прогнозировать срок годности лекарственного препарата.

*Оборудование.* При изучении стабильности должно быть использовано оборудование, обеспечивающее необходимые условия испытаний. Для обеспечения надлежащей температуры и, при необходимости, относительной влажности, используют термостаты, термошкафы, климатические камеры или другие устройства, позволяющие автоматически поддерживать заданную температуру с точностью ±2 °C и заданную относительную влажность с точностью ±5 %. Приемлемые колебания температуры и относительной влажности оборудования для хранения при проведении испытаний стабильности считают допустимыми.

Для обеспечения надлежащих условий при изучении фотостабильности используют соответствующие источники света (ОФС «Определение фотостабильности лекарственных средств»).

Используемое оборудование должно быть аттестовано, поверено и должно обслуживаться в соответствии с установленными требованиями.

Оборудование, используемое при изучении стабильности лекарственных средств, должно давать возможность контролировать и, по возможности, регистрировать необходимые параметры в рамках диапазонов, указанных в настоящей общей фармакопейной статье, в течение установленного периода испытаний.

*Климатические зоны.* При выборе условий проведения испытаний стабильности лекарственного средства, необходимо учитывать влияние климатических условий в том регионе мира, где предполагается применение лекарственного средства.

На основании преобладающих ежегодных климатических условий в регионе мир разделён на четыре климатические зоны.

Информация о средней годовой кинетической температуре и средней годовой относительной влажности в различных климатических зонах, определяет выбор условий проведения долгосрочных испытаний при изучении стабильности лекарственных средств. Средняя кинетическая температура включает ежегодные изменения, то есть, самые низкие и самые высокие температуры в регионе в течение зимы и лета, она может быть рассчитана на основании климатических данных.

В табл. 6 приведены рекомендуемые условия проведения долгосрочных испытаний при изучении стабильности лекарственных средств в климатических зонах мира, разработанные на основании представленных в таблице критериев (данных).

Таблица 6 – Рекомендуемые условия проведения долгосрочных испытаний стабильности в зависимости от климатических зон

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Климатическая зона** | **Описание** | **Критерии (средняя годовая температура, измеренная на открытом воздухе/****среднее парциальное давление водяного пара)** | **Условия проведения долгосрочных испытаний** |
| I | Умеренный климат | Менее или равно15 °С/менее или равно 11 гПа | 21 °С/45 % |
| II | Субтропический или средиземноморский климат | От более 15 °С до 22 °С /от более 11 гПа до 18 гПа | 25 °С/60 % |
| III | Жаркий и сухой климат | Более 22 °С/менее или равно15 гПа | 30 °С/35 % |
| IV А | Жаркий и влажный климат | Более 22 °С/более 15 гПа до 27 гПа | 30 °С/65 % |
| IVВ | Жаркий и очень влажный климат | Более 22 °С/более 27 гПа | 30 °С/75 % |

Для Российской Федерации применимы условия, указанные для климатических зон I и II.

***Требования к выбору серий при изучении стабильности***

В зависимости от масштаба производства для изучения стабильности рекомендуется использовать промышленные серии лекарственных средств, в установленных случаях допускается использовать опытно-промышленные серии. Информацию о стабильности лабораторных серий лекарственных средств можно использовать только как вспомогательную.

Отбираемые опытно-промышленные серии фармацевтической субстанции должны быть получены с использованием того же пути синтеза, как и промышленные серии, с использованием способа производства, моделирующего окончательный процесс, который будет использоваться при промышленном производстве. Качество фармацевтической субстанции, в целом для серий, отбираемых для изучения стабильности, должно быть репрезентативным в отношении качества фармацевтической субстанции, которая будет производиться в промышленном масштабе.

Производство отбираемых опытно-промышленных серий лекарственного препарата должно моделировать производство промышленных серий и обеспечивать получение лекарственного препарата такого же качества и соответствовать той же спецификации, что и серии, поступающие в обращение. Если возможно, опытно-промышленные серии лекарственного препарата должны быть получены с использованием разных серий фармацевтической субстанции.

Для лекарственных препаратов, имеющих различную дозировку и разную упаковку, исследования стабильности должны быть проведены отдельно для каждой индивидуальной дозировки лекарственной формы и каждого размера и типа упаковки лекарственного препарата, за исключением тех случаев, когда применяют методы сокращённых исследований в соответствии с планом исследования.

При изучении стабильности нового лекарственного средства данные по стабильности должны быть получены, как минимум, для трёх первичных серий. Серии новой фармацевтической субстанции должны быть, по крайней мере, опытно-промышленными. Две из трёх серий нового лекарственного препарата должны быть, как минимум, опытно-промышленные, третья серия может быть меньшей.

При изучении стабильности существующей фармацевтической субстанции должны быть использованы результаты долгосрочных и ускоренных исследований стабильности, по крайней мере, двух промышленных или трёх опытно-промышленных серий.

При выборе серий существующего лекарственного препарата необходимо учитывать свойства лекарственной формы и стабильность используемой фармацевтической субстанции. В случае лекарственных форм с обычным высвобождением (например, твёрдая лекарственная форма с немедленным высвобождением, растворы) и фармацевтических субстанций, о которых известно, что они стабильны, допускается использовать данные при исследовании стабильности, по меньшей мере, двух первичных опытно-промышленных серий.

Относительно лекарственных форм с модифицированным высвобождением (например, лекарственная форма с пролонгированным высвобождением, таблетки, диспергируемые в полости рта, и др.) или фармацевтических субстанций, о которых известно, что они нестабильны, необходимо использовать данные исследования стабильности трёх первичных серий, две из которых должны быть, по крайней мере, опытно-промышленными, третья серия может быть меньшей.

**Требования к упаковке лекарственных средств
при изучении стабильности**

Упаковка, укупорочные средства и другие элементы упаковки лекарственного средства при изучении стабильности должны быть идентичны системе упаковки/укупорки, указанной в фармакопейной статье и рекомендованной при обращении лекарственного средства на фармацевтическом рынке, в том числе при хранении и перевозке.

При изучении стабильности фармацевтических субстанций, упаковка которых является крупногабаритной (фляги, бутыли, железные бочки, жестяные барабаны, пакеты полимерные, мешки бумажные трёх- и четырёхслойные и т.д.), допускается использование аналогичной упаковки меньшей ёмкости, достаточной для моделирования условий оригинальной упаковки. Например, если упаковка фармацевтической субстанции, предназначенная для её реализации, представляет собой пакеты, упакованные в фибровые барабаны, то образцы для исследования стабильности могут быть упакованы в пакеты из того же упаковочного материала, помещённые в барабаны меньшего размера, изготовленные из материала, аналогичного или идентичного материалу фибровых барабанов, в которых фармацевтическая субстанция поступает в обращение.

Испытания лекарственных препаратов при изучении стабильности необходимо проводить в потребительской упаковке. Любые испытания лекарственного препарата без первичной упаковки или в упаковке из иных упаковочных материалов, могут составлять полезную часть стрессовых испытаний лекарственной формы или, соответственно, рассматриваться как дополнительная подтверждающая информация.

Если есть вероятность, что на стабильность лекарственного препарата может оказать влияние система упаковки/укупорки, при взаимодействии с содержимым лекарственного препарата (например, при контакте укупорочного средства (пробки), с жидкой лекарственной формой при перевозке), то при изучении стабильности необходимо наряду с исследованием образцов в прямом (вертикальном) положении, исследовать образцы лекарственного средства в перевернутом или горизонтальном положениях, то есть такие образцы, которые контактируют с укупорочным средством (например, пробкой) для определения влияния материала укупорочного средства (пробки) на качество лекарственного препарата. Должны быть зафиксированы все сочетания различных систем упаковки/укупорки исследуемого лекарственного средства при изучении стабильности.

Кроме того, в случае изучения стабильности лекарственных препаратов после вскрытия первичной многодозовой упаковки, необходимо провести исследования, подтверждающие, что пробка, используемая в многодозовой упаковке, способна выдержать условия повторяемого открывания и закрывания и при этом способна полностью обеспечить сохраняемость эффективности, чистоты и качества лекарственного препарата на протяжении периода, указанного в инструкции по медицинскому применению.

**Периодичность испытаний стабильности**

Периодичность проводимых испытаний стабильности новых и существующих лекарственных средств должна быть достаточной для определения характеристик стабильности фармацевтической субстанции или лекарственного препарата. Количество точек контроля результатов испытаний зависит от запланированного метода изучения стабильности и предполагаемого срока годности лекарственного средства (периода до проведения повторных испытаний стабильной фармацевтической субстанции).

Если предполагаемый срок годности лекарственного средства (период до проведения повторных испытаний стабильной фармацевтической субстанции) составляет 12 мес. и более, то исследования стабильности в условиях долгосрочных испытаний, как правило, следует проводить:

- каждые 3 мес. в течение первого года;

- каждые 6 мес. в течение второго года;

- в дальнейшем ежегодно на протяжении всего предлагаемого срока годности (периода до проведения повторных испытаний).

При изучении стабильности в условиях ускоренных испытаний продолжительностью 6 мес. рекомендуется применять не менее трёх точек контроля, включая контроль в начале и при завершении исследований (например, 0, 3 и 6 мес.). Если на основании имеющегося опыта предполагают, что результаты ускоренных испытаний могут вплотную приблизиться к критериям «значительного изменения», то необходимо расширить исследования, увеличив количество образцов в конечной точке контроля, либо включив четвертую точку контроля в план исследования стабильности.

Если из-за «значительного изменения» при изучении стабильности в условиях ускоренных испытаний необходимо проведение промежуточных испытаний, то рекомендуется применять, как минимум, четыре точки контроля, включая контроль в начале и при завершении испытаний (например, 0, 3, 6 и 12 мес.), если продолжительность изучения составляет 12 мес.

Для лекарственных препаратов, при соответствующем обосновании, могут быть применены сокращенные планы исследования стабильности (метод крайних вариантов, матричный метод), в которых частота проведения испытаний может быть уменьшена или когда испытания комбинаций определенных факторов допускается проводить не в полном объёме.

**Требования к условиям хранения лекарственных средств**

**при изучении стабильности**

Лекарственное средство следует изучать в условиях (с соответствующими допустимыми отклонениями), позволяющими исследовать его стабильность к влиянию температуры, и, при необходимости, его чувствительность к воздействию влаги, а для лекарственных препаратов проверить возможность потери растворителя. Выбранные условия исследований должны соответствовать условиям и продолжительности хранения, перевозки и последующего применения лекарственного средства, с учётом климатических условий местности, для реализации в которой предназначен лекарственный препарат.

Условия хранения лекарственных средств при изучении стабильности необходимо отслеживать и регистрировать.

Для изучения стабильности желательно использовать данные долгосрочных испытаний, охватывающие весь период предполагаемого срока годности (периода до проведения повторных испытаний) лекарственного средства.

Если таких данных нет, то для изучения стабильности допускается применять результаты долгосрочных испытаний, проведённых в течение:

- не менее 12 мес. – для новой фармацевтической субстанции, для нового лекарственного препарата и для существующего лекарственного препарата, представляющего собой лекарственную форму с модифицированным высвобождением (например, лекарственная форма с пролонгированным высвобождением; таблетки, диспергируемые в полости рта, и др.) или содержащего фармацевтическую субстанцию, о которой известно, что она нестабильна;

- не менее 6 мес. – для существующей фармацевтической субстанции и для существующего лекарственного препарата, представляющего собой обычную лекарственную форму (например, твёрдая дозированная лекарственная форма с немедленным высвобождением; растворы и др.) или содержащего фармацевтическую субстанцию, о которой известно, что она стабильна.

Во всех случаях изучения имеющихся данных по стабильности долгосрочные испытания необходимо продолжать в течение времени, достаточного для того, чтобы охватить предполагаемый срок годности (период до проведения повторных испытаний) лекарственного средства и дополнительно полученные результаты этих исследований также использовать при изучении стабильности. В установленных случаях могут быть использованы данные, полученные при ускоренных и, если необходимо, промежуточных испытаниях.

В зависимости от климатической зоны, в которой предполагается применение лекарственного средства, выбирают условия хранения при долгосрочных испытаниях в соответствии с данными, приведёнными
в табл. 6.

Условия хранения и минимальная продолжительность изучения стабильности лекарственных средств при долгосрочных, ускоренных и, если необходимо, промежуточных испытаниях приведены в табл. 7–10. Могут быть применены и другие условия хранения, если это обосновано.

*Общий случай.* Если для лекарственного средства не требуются условия хранения, приведённые в табл. 8–10, то при исследовании стабильности должны быть обеспечены условия, указанные в табл. 7.

Таблица 7 – Условия испытаний лекарственных средств «Общий случай»

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Наименование испытаний** | **Условия хранения (температура и****относительная влажность)** | **Минимальная продолжительность изучения стабильности на момент применения (месяцы)** |
| Долгосрочные1 | (25±2)°С и (60±5)% или(30±2)°С и (65±5)% или(30±2)°С и (75±5)% | 63 или 124,5 |
| Промежуточные2 | (30±2)°С и (65±5)% | 6 |
| Ускоренные | (40±2) °С и (75±5) % | 6 |
| Примечания1.Решение по выбору условий долгосрочных испытаний принимает заявитель. Испытания в неблагоприятных условиях могут быть альтернативными условиям испытаний при температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) % или температуре (30±2) °С и относительной влажности (65±5) %.2.Если долгосрочные испытания проводят при температуре (30±2) °С и относительной влажности (65±5) % или при температуре (30±2) °С и относительной влажности (75±5) %, то промежуточные испытания не проводят.3.Для существующей фармацевтической субстанции и для существующего лекарственного препарата, представляющего собой обычную лекарственную форму или содержащего фармацевтическую субстанцию, о которой известно, что она стабильна.4.Для новой фармацевтической субстанции, для нового лекарственного препарата и для существующего лекарственного препарата, представляющего собой лекарственную форму с модифицированным высвобождением, или содержащим фармацевтическую субстанцию, о которой известно, что она нестабильна.5.Предварительный срок годности нового лекарственного препарата не должен превышать более чем в 2 раза период проведения долгосрочных испытаний лекарственного препарата. |

Если в течение 6 мес. ускоренных испытаний наблюдается «значительное изменение» в любой момент времени, то необходимо выполнить дополнительно промежуточные испытания в рекомендованных условиях хранения. Результаты должны оцениваться по отношению к критерию «значительное изменение» (это применимо в том случае, если долгосрочные испытания проводят при температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) %), и включать все исследования долгосрочных испытаний. Промежуточные испытания должны включать исследования всех критериев, если не обосновано иное, и должны быть выполнены, как минимум, в течение 6 мес. (при общей продолжительности исследований 12 мес.).

*Хранение в холодильнике.* При исследовании стабильности лекарственных средств, предназначенных для хранения в холодильнике, применяют условия, указанные в табл. 8.

Если в условиях ускоренных испытаний лекарственных средств, предназначенных для хранения в холодильнике, в промежуток времени между 3 и 6 мес испытаний наблюдается «значительное изменение», предполагаемый срок годности (период до проведения повторных испытаний) должен быть установлен на основании данных, полученных в реальном времени в условиях долгосрочных испытаний.

Таблица 8 – Условия испытаний лекарственных средств, предназначенных для хранения в холодильнике

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Наименование испытаний** | **Условия хранения (температура и****относительная влажность)** | **Минимальная продолжительность изучения стабильности на момент применения (месяцы)** |
| Долгосрочные | (5±3)°С | 62 или 123 |
| Ускоренные1 | (25±2) °С и (60+5) % или(30±2) °С и (65±5) % или(30±2) °С и (75±5) % | 6 |
| Примечания1.Выбор условий для ускоренных испытаний основан на оценке рисков. Испытания при неблагоприятных условиях могут быть альтернативой испытанию при температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) % или температуре (30±2) °С и относительной влажности (65±5) %.2.Для существующей фармацевтической субстанции и для существующего лекарственного препарата, представляющего собой обычную лекарственную форму или содержащего фармацевтическую субстанцию, о которой известно, что она стабильна.3.Для новой фармацевтической субстанции, для нового лекарственного препарата и для существующего лекарственного препарата, представляющего собой лекарственную форму с модифицированным высвобождением, или содержащего фармацевтическую субстанцию, о которой известно, что она нестабильна. |

Если «значительное изменение» наблюдается в течение первых 3 мес. в условиях ускоренных испытаний, то следует получить информацию о воздействии кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке, которое может иметь место, например, при перевозке. Если целесообразно, рассмотрение данного вопроса должно быть подтверждено дальнейшими исследованиями одной серии лекарственного средства в течение периода менее 3 мес., но при большей, чем обычно, периодичности проведения испытаний. Считается, что нет необходимости продолжать ускоренные испытания лекарственного средства в течение 6 мес., если в течение первых 3 мес. произошло «значительное изменение».

Если лекарственный препарат, предназначенный для хранения в холодильнике, упакован в полупроницаемую упаковку, то дополнительно должны быть получены данные по оценке потери воды.

*Хранение в морозильной камере.* При исследовании стабильности лекарственных средств, предназначенных для хранения в морозильной камере, применяют условия, указанные в таблице 9.

Таблица 9 – Условия испытаний лекарственных средств, предназначенных для хранения в морозильной камере

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Наименование****испытания** | **Условия хранения (температура )** | **Минимальная продолжительность изучения стабильности на момент применения (месяцы)** |
| Долгосрочные | -(20±5)°С | 61 или 122 |
| Примечания1.Для существующей фармацевтической субстанции и для существующего лекарственного препарата, представляющего собой обычную лекарственную форму или содержащего фармацевтическую субстанцию, о которой известно, что она стабильна.2.Для новой фармацевтической субстанции, для нового лекарственного препарата и для существующего лекарственного препарата, представляющего собой лекарственную форму с модифицированным высвобождением, или содержащего фармацевтическую субстанцию, о которой известно, что она нестабильна. |

Для лекарственных средств, предназначенных для хранения в морозильной камере, срок годности лекарственного средства (период до проведения повторных испытаний) должен основываться на данных, полученных в реальном времени при хранении в условиях долгосрочных испытаний.

Поскольку условия хранения для ускоренных испытаний новых или существующих лекарственных средств, предназначенных для хранения в морозильной камере, отсутствуют, следует провести испытание на единичной серии лекарственного средства при повышенной температуре (например, (5±3) °С или (25±2) °С или (30±2) °С) в течение подходящего отрезка времени, чтобы изучить воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке, например, при перевозке.

*Хранение ниже –20 °С.* Испытания новых и существующих лекарственных средств, подлежащих хранению при температуре
ниже –20 °С, следует проводить в условиях, обоснованных в каждом отдельном случае.

При установлении условий изучения стабильности лекарственных препаратов необходимо учитывать проницаемость рекомендуемой упаковки.

Проницаемость упаковки определяется толщиной и коэффициентом проницаемости. Для лекарственных препаратов*,* упакованных *в герметичную упаковку,* чувствительность к действию влаги или возможность потери растворителя не является критичным, так как упаковка обеспечивает постоянный барьер, препятствующий проникновению влаги или потере растворителя, например, алюминиевые тубы, запаянные стеклянные ампулы и др. Поэтому исследования стабильности лекарственных препаратов, которые хранят в герметичной упаковке, могут быть проведены при любых контролируемых условиях или в условиях влажности окружающей среды.

Для лекарственных препаратов на водной основе, упакованных *в полупроницаемую упаковку*, в дополнение к изучению физической, химической, биологической и/или микробиологической стабильности, необходимо оценить возможную степень потери воды.

Испытание лекарственных препаратов, упакованных в полупроницаемую упаковку, следует проводить в условиях хранения при сниженной относительной влажности (табл. 10). Необходимо доказать, что лекарственные препараты, хранящиеся в полупроницаемой упаковке, могут выдерживать условия хранения при низкой относительной влажности.

Для лекарственных препаратов, содержащих другие (неводные) растворители рекомендуется разрабатывать и применять сопоставимые подходы к изучению стабильности.

Таблица 10 – Условия испытаний лекарственных средств, упакованных в полупроницаемую упаковку

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Наименование испытаний** | **Условия хранения (температура и****относительная влажность)** | **Минимальная продолжительность изучения стабильности на момент применения (месяцы)** |
| Долгосрочные1 | (25±2) °С и (40±5) % или(30±2) °С и (35±5) % | 63 или 124 |
| Промежуточные2 | (30±2) °С и (35±5) % | 6 |
| Ускоренные | (40±2) °С и не более 25 % | 6 |
| Примечания1.Решение по выбору условий долгосрочных испытаний принимает заявитель. Испытания при температуре (30±2) °С и относительной влажности (35±5) % могут быть альтернативными испытаниям при температуре (25±2) °С и относительной влажности (40±5) %.2.Если долгосрочные испытания проводят при температуре (30±2) °С и относительной влажности (35±5) %, то промежуточные испытания в этом случае не проводят.3.Для существующего лекарственного препарата, представляющего собой обычную лекарственную форму или содержащего фармацевтическую субстанцию, о которой известно, что она стабильна.4.Для нового лекарственного препарата и для существующего лекарственного препарата, представляющего собой лекарственную форму с модифицированным высвобождением, или содержащего фармацевтическую субстанцию, о которой известно, что она нестабильна. |

Если в условиях ускоренных испытаний новых и существующих лекарственных препаратов, упакованных в полупроницаемую упаковку, в течение 6 мес. хранения наблюдается «значительное изменение», не связанное с потерей воды, следует провести дополнительные промежуточные испытания в условиях, указанных в табл. 7 «Общий случай» с целью оценки влияния температуры (30±2) °С.

Если при ускоренных испытаниях в течение 6 мес. хранения наблюдается «значительное изменение» только по показателю «Потеря воды», то нет необходимости проводить промежуточные испытания. Вместе с тем, необходимо установить данные, доказывающие, что в данном лекарственном препарате нет «значительного изменения» по показателю «Потеря воды» в течение предлагаемого срока хранения при температуре (25±2) °С и относительной влажности (40±5) %) или при температуре (30±2) °С и относительной влажности (35±5) %).

Если при ускоренных испытаниях наблюдается «значительное изменение» по показателю «Потеря воды» и другого показателя, а долгосрочные испытания проводятся при температуре (25±2) °С и относительной влажности (40±5) %), то необходимо провести дополнительно промежуточные испытания для оценки температурного эффекта при температуре (30±2) °С и относительной влажности (65±5) %).

Для нового или существующего лекарственного препарата, упакованного в полупроницаемую упаковку, после хранения в течение 3 мес. при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 % «значительным изменением» считается потеря воды, составляющая 5 % от изначального её содержания. Тем не менее, для упаковок вместимостью 1 мл или менее 1 мл, или для лекарственных препаратов в однодозовой упаковке, могут быть допустимы потери воды на 5 % или более при хранения в течение 3 мес. при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 %.

Альтернативным подходом изучения стабильности при низкой относительной влажности в условиях, рекомендованных в табл. 5, является изучение стабильности при более высокой относительной влажности, например, 60–75 %, и определение путём расчётов потери воды при низкой влажности. С этой целью экспериментальным путём определяют коэффициент проницаемости для системы упаковка/укупорочное средство или используют расчётный коэффициент потери воды во время испытания при двух различных значениях относительной влажности, но при одной и той же температуре. Коэффициент проницаемости для системы упаковка/укупорка может быть определён экспериментально с использованием условий «наихудшего случая» для исследуемого лекарственного препарата, например, в ряду лекарственных препаратов с разной концентрацией одного и того же действующего вещества для изучений выбирают лекарственный препарат с наименьшей концентрацией.

**Обязательство продолжения программы изучения стабильности**

Для изучения стабильности и установления срока годности (периода до проведения повторных испытаний) новых и существующих лекарственных средств могут быть использованы данные, охватывающие или не охватывающие период, равный предполагаемому сроку годности (периоду до проведения повторных испытаний) лекарственного средства.

Если имеются данные долгосрочных испытаний стабильности для трёх промышленных серий, охватывающие период, равный предлагаемому сроку годности (периоду до проведения повторных испытаний) лекарственного средства, то нет необходимости принимать обязательство проводить дальнейшее изучение стабильности.

Если имеющиеся данные долгосрочных испытаний стабильности не охватывают весь предлагаемый срок годности (предполагаемый период до проведения повторных испытаний) лекарственного средства, то следует принять обязательство продолжить изучение стабильности, чтобы точно и окончательно установить срок годности (период до проведения повторных испытаний) лекарственного средства.

Должно быть принято одно из следующих обязательств:

1) если имеются данные долгосрочных испытаний стабильности, как минимум, для трёх промышленных серий, необходимо принять обязательство продолжать эти испытания в течение всего предлагаемого срока годности (периода до проведения повторных испытаний);

2) если имеются данные долгосрочных испытаний стабильности менее чем для трёх промышленных серий лекарственного средства, то принимают обязательство продолжать испытания стабильности для этих серий в течение всего предполагаемого срока годности (периода до проведения повторных испытаний), кроме того, провести аналогичные долгосрочные испытания дополнительных промышленных серий на протяжении всего предполагаемого срока годности (периода до проведения повторных испытаний), а также дополнительно для лекарственных препаратов - провести ускоренные испытания в течение 6 мес. Таким образом, суммарное количество серий должно составить, по крайней мере, три, и они должны быть исследованы на протяжении всего предполагаемого срока годности (периода до проведения повторных испытаний);

3) если данных по стабильности промышленных серий лекарственного средства не имеется, то следует принять обязательство провести долгосрочные испытания стабильности исходных трёх промышленных серий в течение предполагаемого срока годности (предполагаемого периода до проведения повторных испытаний) и дополнительно для лекарственных препаратов провести ускоренные испытания в течение 6 мес.

**Последующее изучение стабильности лекарственных средств**

После регистрации лекарственного средства и выпуска его в обращение на фармацевтический рынок производитель (разработчик) обязан продолжить работу по изучению стабильности лекарственного средства с целью подтверждения, что все дальнейшие серии лекарственного средства будут соответствовать спецификации (требованиям фармакопейной статьи) при соблюдении условий хранения, указанных в маркировке, в течение установленного срока годности (периода до проведения повторных испытаний).

Количество серий лекарственного средства и периодичность испытаний должны обеспечивать достаточный объём данных для проведения анализа тенденций изменения. Для последующего изучения стабильности необходимо не менее одного раза в год использовать, как минимум, одну произведённую серию фармацевтической субстанции или одну серию произведённого лекарственного препарата в каждой дозировке и в каждом виде первичной упаковки, за исключением тех случаев, когда производственные серии лекарственных средств в данном году не выпускались. В некоторых случаях в последующее изучение стабильности могут быть включены дополнительные серии лекарственного средства.

Последующее изучение стабильности должно обеспечивать выявление любых изменений стабильности (например, изменения количества продуктов деградации, изменение скорости растворения и др.). Любое подтверждённое «значительное изменение», не соответствующие спецификации результаты испытаний или нетипичные тенденции должны быть проанализированы.

**Особенности изучения стабильности
отдельных лекарственных средств**

***Особенности изучения стабильности лекарственных препаратов***

*Изучение стабильности новых лекарственных форм.* Новая лекарственная форма определяется как лекарственный препарат, который является другим видом фармацевтической продукции, но содержит то же действующее вещество (вещества), что и зарегистрированный в установленном порядке лекарственный препарат, находящийся в обращении на фармацевтическом рынке.

К таким видам фармацевтической продукции относят:

- лекарственные препараты, имеющие другой путь/способ введения/применения (например, приём внутрь в отличие от парентерального применения);

- лекарственные препараты, имеющие одинаковый путь/способ введения/применения, но в другой лекарственной форме (например, капсулы в отличие от таблеток, раствор в отличие от суспензии);

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

Изучение стабильности лекарственных препаратов в новых лекарственных формах осуществляется в основном так же, как для новых лекарственных препаратов.

*Изучение стабильности лекарственных препаратов во время их применения после вскрытия первичной многодозовой упаковки.* Лекарственные препараты в многодозовой упаковке после первого вскрытия системы укупоривания и последующего многократного открывания и закрывания упаковки во время применения, могут создавать риски для находящегося в них содержимого из-за микробиологической контаминации, пролиферации и/или физико-химического разложения.

Целью изучения стабильности лекарственного препарата во время его применения является установление периода, в течение которого после первого вскрытия системы укупоривания первичной многодозовой упаковки лекарственного препарата его качество будет соответствовать требованиям фармакопейной статьи и его можно применять по назначению.

Полученные данные по стабильности лекарственного препарата в многодозовой упаковке во время его применения необходимы для обоснования предполагаемого срока хранения во время применения или для обоснования, почему срок хранения во время применения лекарственного препарата не устанавливается.

Испытания следует проводить, как минимум, на двух опытно-промышленных сериях, при этом, по меньшей мере, срок хранения одной из выбранных серий лекарственного препарата должен подходить к концу.

Испытания должно, насколько возможно, моделировать применение лекарственного препарата пациентом, учитывая наполнение упаковки и любые разведения или подготовку перед использованием. Через интервалы времени, сопоставимые с интервалами времени при применении, удаляют из упаковки соответствующие количества лекарственного препарата, применяя методы извлечения, используемые обычно при применении и описанные в инструкции по медицинскому применению. Отбор проб следует проводить в условиях окружающей среды, при которых лекарственный препарат применяется.

Во время испытаний лекарственный препарат следует хранить в условиях, указанных в фармакопейной статье и в маркировке упаковки.

Лекарственный препарат следует контролировать на соответствие требованиям фармакопейной статьи по всем показателям качества, которые подвержены изменениям при хранении во время применения лекарственного препарата (например, цвет; прозрачность; механические включения; размер частиц; количественное определение действующих веществ, антимикробных консервантов и антиоксидантов; родственные примеси и др.) с обязательным контролем на микробиологическую чистоту или стерильность.

Исследуют образцы, отобранные в начальной точке вскрытия, если возможно, в промежуточных точках контроля, а также в конечной точке предполагаемого периода применения (срока годности после вскрытия упаковки) лекарственного препарата, используя оставшееся в упаковке количество лекарственного препарата.

На сериях лекарственного препарата, исследуемых в соответствии с обязательством продолжения изучения стабильности, исследования не повторяют.

*Изучение стабильности лекарственных препаратов после разведения/восстановления или подготовки к применению.* Необходимо проводить изучение стабильности лекарственных препаратов, полученных после специальной подготовки к применению путём разведения жидкого лекарственного препарата соответствующим растворителем (например, в виде лекарственной формы «концентрат») или путём восстановления (растворения или диспергирования в соответствующем растворителе) твёрдого лекарственного препарата (например, в виде лекарственных форм «таблетки», «порошки», «гранулы», «лиофилизаты»), и предназначенных для применения в течение определенного времени в виде разбавленного/восстановленного лекарственного препарата.

Цель изучения стабильности разбавленных/восстановленных лекарственных препаратов – определить максимальный период их применения (срок годности) после разведения/восстановления (после подготовки к применению), в течение которого качество разбавленного/восстановленного лекарственного препарата будет соответствовать требованиям фармакопейной статьи.

Изучению стабильности подлежат все разбавленные/восстановленные лекарственные препараты, полученные с использованием всех возможных для процесса растворения/восстановления растворителей или диспергентов, указанных в инструкции по медицинскому применению.

Условия хранения разбавленного/восстановленного лекарственного препарата могут отличаться от условий хранения исходного лекарственного препарата.

Испытания следует проводить, как минимум, на двух опытно-промышленных сериях, при этом, по крайней мере, одна выбранная серия лекарственного препарата должна быть с истекающим сроком годности.

Проверку показателей на соответствие требованиям фармакопейной статьи рекомендуется осуществлять в первую и последнюю временные точки предполагаемого срока годности разбавленного/восстановленного лекарственного препарата.

Испытания проводят по всем показателям качества, которые подвержены изменениям в процессе хранения и обязательно включают контроль на стерильность или микробиологическую чистоту.

Условия и период хранения (срок годности) отдельных категорий *стерильных лекарственных препаратов* после первого вскрытия упаковки, разведения/восстановления содержимого и, если допустимо, хранения лекарственного препарата до введения пациенту, зависят от наличия антимикробных консервантов в составе препарата и условий введения.

Стерильные лекарственные препараты на водной основе, не содержащие консервантов, как правило, должны вводиться сразу после разведения/восстановления. При наличии особых указаний в инструкции по медицинскому применению, например, об асептическом способе разведения/восстановления, может допускаться определённый период хранения указанных лекарственных препаратов, при этом он должен быть обоснован предоставлением соответствующих данных.

Изучение стабильности необходимо проводить также для стерильных лекарственных препаратов на водной основе, содержащих антимикробные консерванты, а также неводных препаратов, например, масляных, если в инструкции по медицинскому применению указан максимально допустимый период применения и условия хранения лекарственного препарата после вскрытия.

**Особенности изучения стабильности лекарственных средств растительного происхождения**

Под термином «Лекарственное средство растительного происхождения», используемого только для данного раздела общей фармакопейной статьи, подразумеваются лекарственные средства, представляющие собой фармацевтические субстанции растительного происхождения, в том числе, стандартизованное лекарственное растительное сырьё, экстракты, настойки, масла растительные жирные, масла эфирные, соки и т.д., а также лекарственные препараты, полученные на их основе.

Для изучения стабильности лекарственных средств растительного происхождения необходимо использовать данные долгосрочных испытаний, охватывающие весь период предполагаемого срока годности.

При изучении стабильности лекарственных средств растительного происхождения следует, используя соответствующий валидированный метод анализа, исследовать изменение содержания основного показателя, то есть изменение содержания биологически активных веществ.

Вместе с тем, следует изучить, насколько это возможно, изменение содержания других веществ, присутствующих в лекарственном средстве растительного происхождения.

Если лекарственное средство растительного происхождения содержит комбинацию нескольких групп биологически активных веществ растительного происхождения и возможность изучения стабильности каждой группы биологически активных веществ отсутствует, то определять стабильность лекарственного средства растительного происхождения можно с помощью набора соответствующих методов. Использование аналитического метода должно быть обосновано.

Если это обосновано, при исследовании стабильности отклонение содержания биологически активных веществ в лекарственном средстве растительного происхождения от заявленного, не должно быть больше, чем:

±5 % у известного активного компонента (в случае, если компонент с известной терапевтической активностью известен),

±10 % у маркера (в случае, если компоненты с известной терапевтической активностью неизвестны).

В случае лекарственных средств растительного происхождения, содержащих витамины и/или минералы, стабильность витаминов и/или минералов должна быть продемонстрирована.

При изучении стабильности лекарственных средств растительного происхождения применимы общие требования к выбору серий, периодичности испытаний, условиям хранения.

Вместе с тем, для существующих лекарственных средств растительного происхождения, относительно которых имеются данные по стабильности за определенный период, при наличии обоснования, частота испытаний может быть уменьшена.

При выборе условий хранения при изучении стабильности существующего лекарственного средства растительного происхождения, которое предполагается хранить при температуре не выше +25 °С (общий случай), ускоренные и промежуточные испытания могут не проводиться, если это будет обосновано, и если в маркировке будут чётко указаны условия хранения при температуре не выше +25 °С.

**Особенности изучения стабильности гомеопатических
лекарственных средств**

Для изучения стабильности гомеопатических лекарственных средств необходимо использовать данные долгосрочных испытаний, охватывающие весь период предполагаемого срока годности гомеопатического лекарственного средства.

Выбор показателей качества и методов анализа при изучении стабильности гомеопатических лекарственных средств определяется специфическими свойствами его активного действующего компонента. Действующее вещество/компонент гомеопатического лекарственного средства может быть различного происхождения: биологического, растительного, минерального, синтетического.

При изучении стабильности гомеопатических лекарственных средств следует руководствоваться общими требованиями и учитывать особенности изучения стабильности биологических лекарственных средств, лекарственных растительных препаратов, лекарственных средств химического, минерального происхождения и др.

**Оценка данных по стабильности при установлении срока годности (периода до проведения повторных испытаний) лекарственных средств**

Срок годности (период до проведения повторных испытаний) устанавливается на основании экспериментально полученных данных при изучении стабильности, как минимум, трёх серий лекарственного средства в течение определенного периода времени в установленных оптимальных условиях хранения и рекомендованной надлежащей упаковке.

Экспериментально установленный срок годности (период до проведения повторных испытаний) будет применим для всех серий, которые будут впоследствии произведены и упакованы при одинаковых условиях. Степень вариабельности отдельных серий должна обеспечивать уверенность в том, что произведенные впоследствии промышленные серии лекарственного средства будут соответствовать требованиям спецификации в течение установленного срока годности (периода до проведения повторных испытаний).

Производитель (разработчик) лекарственного средства определяет предполагаемый (предварительный, первоначальный) срок годности (предполагаемый период до проведения повторных испытаний) лекарственного средства – срок годности (период до проведения повторных испытаний), установленный временно на основании приемлемых результатов ускоренных испытаний и имеющихся данных долгосрочных испытаний лекарственного средства в упаковке, предназначенной для реализации.

Срок годности лекарственных препаратов устанавливают независимо от сроков годности фармацевтических субстанций. Однако для лекарственных препаратов, произведенных путем фасовки фармацевтических субстанций, следует учитывать, что стабильность лекарственных препаратов может зависеть от остаточного срока годности используемой фармацевтической субстанции.

Под остаточным сроком годности подразумевается период времени, оставшийся до окончания установленного срока годности лекарственного средства.

Также необходимо учитывать и оценивать влияние на стабильность лекарственных препаратов факторов длительности и условий хранения нерасфасованной и промежуточной продукции до передачи с одного производственного участка на другой или на участок упаковки.

Оценка данных по стабильности при установлении срока годности (периода до проведения повторных испытаний) лекарственного средства, включает, в зависимости от ситуации, результаты физических, химических, физико-химических, биологических и микробиологических испытаний, а также специфических характеристик лекарственной формы (например, время растворения твёрдых лекарственных форм для применения внутрь и др.).

Допускается не включать в планы исследования стабильности лекарственного средства испытания по показателям, которые не изменяются в процессе хранения, а также испытания по показателям, изменения которых в процессе хранения не происходят в сторону ухудшения качества лекарственного средства.

Вместе с тем, для некоторых лекарственных препаратов в таких лекарственных формах, как растворы, суспензии, эмульсии и др., при необходимости должны быть проведены исследования по изучению влияния на их стабильность отрицательных температур (циклы замораживания и оттаивания).

Важно, чтобы лекарственное средство было разработано и производилось таким образом, чтобы количество действующего вещества на момент выпуска серии составляло 100 % от указанного на этикетке. Если результаты количественного определения на момент выпуска серии превышают 100 % от указанного на этикетке значения, то предполагаемый срок годности (предполагаемый период до проведения повторных испытаний) может быть завышен. С другой стороны, если результаты количественного определения на момент выпуска серии ниже 100 % от указанного на этикетке значения, количество действующего вещества может оказаться меньше нижнего критерия приемлемости еще до окончания предполагаемого срока годности (предполагаемого периода до проведения повторных испытаний).

Если данные испытаний стабильности свидетельствуют о настолько незначительном разложении и настолько низкой вариабельности, что уже при их рассмотрении, очевидно, что предполагаемый срок годности (предполагаемый период до проведения повторных испытаний) будет утверждён, то, как правило, нет необходимости в проведении формального статистического анализа; достаточно обосновать отсутствие такого анализа.

Приемлемый подход к оценке данных при установлении срока годности (периода до проведения повторных испытаний) заключается в проведении анализа относительно количественного показателя (например, количественного содержания, содержания продуктов разложения), посредством определения самого раннего момента времени, при котором усредненная кривая разложения (при доверительной вероятности 95 %) пересекается с допустимым нижним критерием приемлемости, установленным в спецификации на выпуск.

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

Если анализ показывает, что вариабельность от серии к серии невелика, то можно объединить результаты для одной общей оценки, используя методы статистического анализа.

Если объединение данных нескольких серий нецелесообразно, то срок годности (период до проведения повторных испытаний) будет зависеть от минимального времени, в течение которого предполагается, что характеристики серии будут оставаться в рамках критериев приемлемости.

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

В целях увеличения предполагаемого срока годности (увеличения предполагаемого периода до проведения повторных испытаний) лекарственных средств, при наличии соответствующего обоснования, может быть проведена ограниченная экстраполяция данных, полученных при долгосрочных испытаниях, за пределы наблюдаемого диапазона.

Для лекарственных препаратов не рекомендуется устанавливать срок годности более 5 лет, даже если результаты изучения стабильности позволяют это сделать.

При любой оценке данных следует учитывать не только количественное определение лекарственного средства, но и содержание продуктов разложения, баланс масс (при необходимости) и другие подходящие характеристики.

На основании полученных результатов производитель (разработчик), изучающий стабильность лекарственного средства, определяет срок годности (период до проведения повторных испытаний) с указанием вида упаковки, требуемых условий хранения и перевозке и вносит эти данные в регистрационные документы.

Отсчёт срока годности (периода до проведения повторных испытаний) промышленной серии лекарственного средства проводят от даты выдачи разрешения на её реализацию (даты выпуска). При нормальных обстоятельствах период до даты выдачи такого разрешения не должен превышать 30 сут от даты производства.

Если разрешение на реализацию серии лекарственного средства выдано по истечении установленных 30 сут от даты производства, то началом отсчёта срока годности лекарственного средства следует считать дату производства.

После регистрации лекарственного средства и начала промышленного выпуска производитель (разработчик) обязан продолжить работу по изучению стабильности лекарственного средства с целью подтверждения или уточнения его срока годности (периода до проведения повторных испытаний).

По мере накопления данных срок годности (период до проведения повторных испытаний) лекарственного средства может быть изменен как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения предварительного срока годности. Изменение срока годности (периода до проведения повторных испытаний) лекарственного средства или условий его хранения утверждается в установленном порядке на основании данных, подтверждающих обоснованность заявленных изменений.

*Экстраполяция* − это практика использования совокупности имеющихся данных для того, чтобы сделать предположение относительно будущих данных.

Экстраполяцию проводят с помощью статистической обработки данных. В случае если полученные данные свидетельствуют о незначительной деградации и малой вариации, статистический анализ может не проводиться.

Целесообразность использования метода экстраполяции при оценке данных по стабильности лекарственных средств зависит от объема знаний о характере изменений, включая механизм деградации лекарственного средства, пригодности данных выбранной математической модели, результатов ускоренных испытаний, размера серии, наличии соответствующих вспомогательных данных и др.

Экстраполяция может быть предложена для увеличения срока годности (увеличения периода до проведения повторных испытаний) лекарственного средства, превышающего продолжительность долгосрочных испытаний, особенно если при ускоренных испытаниях не наблюдалось «значительного изменения». Экстраполяция должна быть проведена таким образом, чтобы увеличенный (расширенный) срок годности (увеличенный период до проведения повторных испытаний) был правомерен для произведенной в будущем серии лекарственного средства при условии, что результаты испытаний этой серии лекарственного средства будут близки к критериям приемлемости, установленным на момент выпуска.

При экстраполяции данных по стабильности предполагается, что и далее, за пределами долгосрочных испытаний (для которых имеются данные), будет сохраняться такой же характер изменения. При применении экстраполяции правильность предположения характера изменения является критической.

Используя метод экстраполяции, предполагаемый срок годности (предполагаемый период до проведения повторных испытаний) лекарственного средства может быть увеличен, но не более чем в два раза и не более чем на 12 мес. по сравнению с долгосрочными испытаниями.

Если при изучении стабильности предполагается в дальнейшем применение метода экстраполяции, то при долгосрочных испытаниях должны быть проведены дополнительные исследования стабильности лекарственных средств при температурах, превышающих верхнюю заявленную температуру хранения на 5 °C и 15 °C (например, при 30 °C и при 40 °C, если заявленные условия хранения – «Хранить при температуре не выше 25 °С»). При наличии «значительных изменений» в течение 6 мес. в указанных условиях экстраполяция не допускается.

Предложенный на основании экстраполяции срок годности (период до проведения повторных испытаний) всегда должен быть подтверждён дополнительными данными долгосрочных испытаний стабильности по мере получения таких данных в течение всего заявленного срока годности (периода до проведения повторных испытаний).

**Оценка данных по стабильности при декларировании
условий хранения и указаний по маркировке лекарственных средств**

Условия хранения лекарственного средства должны быть установлены на основании оценки данных по изучению стабильности лекарственного средства при долгосрочных испытаниях, подтверждённых результатами ускоренных испытаний и, если применимо, результатами промежуточных испытаний.

Установленные условия хранения лекарственного средства должны быть включены в фармакопейную статью, нормативную документацию, в инструкцию по медицинскому применению (для лекарственных препаратов), отображены в маркировке лекарственного средства.

Для декларирования условий хранения лекарственных средств необходимо использовать унифицированные, стандартные формулировки, при этом предложенные условия хранения должны быть достижимы на практике, чтобы потребитель мог их соблюдать.

Указание условий хранения не может быть использовано для компенсации недостаточных данных по стабильности, например, в случае отсутствия данных по ускоренным и промежуточным испытаниям.

При выборе терминов для декларирования условий хранения лекарственных средств неприемлемо использование таких формулировок, как «комнатная температура», «прохладное место», «холодное место», «условия окружающей среды». Основные рекомендуемые формулировки указаний по маркировке лекарственных средств, связанных с декларированием условий хранения, приведены в табл. 11.

Таблица 11 – Указания по маркировке лекарственных средств в зависимости от условий проведения испытаний стабильности

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Условия проведения****испытаний, при которых****подтверждена стабильность****(температура****/относительная влажность)** | **Указание по****маркировке** | **Дополнительное указание****в маркировке**1 **(если необходимо)** |
| Долгосрочные испытания при(25±2)°С и (60±5)%и ускоренные при (40±2)°С и (75±5)% | Нет3 | «Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать» |
| Долгосрочные испытания при(30±2)°С и (65±5)%и ускоренные при (40±2)°С и (75±5)% | Нет3 | «Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать» |
| Долгосрочные испытания при(25±2)°С и (60±5)%и промежуточные при (30±2)°С и (60±5)% или (65±5)% | «Хранить при температуре невыше 30 °С» | «Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать» |
| Долгосрочные испытания при(30±2)°С и (65±5)% | «Хранить при температуре невыше 30 °С» | «Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать» |
| Долгосрочные испытания при(25±2)°С и (60±5)% | «Хранить при температуре невыше 25 °С» | «Не хранить в холодильнике» или «Не замораживать» |
| Долгосрочные испытания (5±3) °С | «Хранить в холодильнике»или «Хранить и перевозить в холодильнике»2, 4 | «Не замораживать» |
| Ниже 0 °С | «Хранить в морозильнойкамере» или«Хранить и перевозитьв морозильной камере»2,5 |  |
| Примечания1.В зависимости от лекарственной формы и свойств лекарственного средства может возникнуть опасность снижения качества вследствие физических изменений при воздействии низких температур. Также в некоторых случаях низкие температуры могут оказывать воздействие на упаковку. Чтобы обратить внимание на такую возможность, может понадобиться дополнительное указание в маркировке.2.Должен быть указан температурный диапазон (например, «Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С»).3.Должно быть указание: «Не требует специальных условий хранения».4.При принятии решения о необходимости перевозить в холодильнике следует учитывать данные по стабильности, полученные при долгосрочных испытаниях при температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5)%. Такое указание следует использовать в исключительных случаях.5.Такое указание следует использовать, только если это необходимо. |

Другие указания в маркировке допускаются только в тех случаях, если этого нельзя избежать, а также, если обосновано, что приведённые в табл. 11 основные условия хранения являются неподходящими. Альтернативное предложение по указанию условий хранения лекарственного средства должно быть обосновано и подтверждено соответствующими данными.

Если необходимо, должны быть указаны специальные требования, особенно для лекарственных средств, которые нельзя замораживать или которые чувствительны к температурным отклонениям. Для лекарственных средств, подлежащих хранению и/или перевозке в холодильнике или морозильной камере, в маркировке необходимо указывать диапазон температур. Определения, характеризующие температурные режимы хранения лекарственных средств, указаны также в ОФС «Хранение лекарственных средств».

Если в ходе испытаний выявлена чувствительность лекарственного средства к воздействию влаги, то маркировка лекарственного средства должна содержать указание «Хранить в сухом месте».

Маркировка лекарственных средств, неустойчивость которых к воздействию света установлена при исследовании фотостабильности в ходе стрессовых испытаний, должна содержать указание «Хранить в защищённом от света месте».

В маркировке упаковки должна быть указана дата истечения срока годности (дата проведения повторных испытаний), установленная на основании оценки данных по стабильности.

Следует указывать период применения (срок годности) для лекарственных препаратов в многодозовой упаковке – после первого вскрытия упаковки, для разбавленных и восстановленных лекарственных препаратов — после разведения/восстановления (после подготовки к применению). Период применения лекарственного препарата и рекомендации по хранению лекарственного препарата во время применения (если необходимо) следует указывать в тексте маркировки потребительской упаковки и в инструкции по медицинскому применению.

При изучении стабильности должны быть установлены оптимальные требования к выбору упаковки, укупорочных средств и, если необходимо, других элементов упаковки для конкретного лекарственного средства. Критерии выбора упаковки указаны также в ОФС «Упаковка лекарственных средств».

Лекарственное средство следует помещать в упаковку, обеспечивающую стабильность и предотвращающую снижение его качества.

Указание в маркировке специальных условий хранения не следует использовать для компенсации неправильно выбранной системы упаковки/укупорки худшего качества. Тем не менее, чтобы подчеркнуть необходимость специальных мер предосторожности при выполнении условий хранения, в маркировке могут быть применены соответствующие указания, касающиеся использования упаковки, защищающей от факторов внешнего воздействия, например, «Хранить в плотно укупоренной упаковке», «Хранить во влагонепроницаемой упаковке», «Хранить в светозащитной упаковке» и др.