



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(Минздрав России)

П Р И К А З

6 мая 2024 г.

№ 223

Москва

**Об утверждении общей фармакопейной статьи и внесении изменений
в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации
от 13.03.2024 № 120 «Об утверждении общих фармакопейных статей
и фармакопейных статей»**

В соответствии со статьей 7 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» п р и к а з ы в а ю:

1. Утвердить прилагаемую общую фармакопейную статью ОФС.1.8.0008 «Стабильность и сроки годности лекарственных препаратов аптечного изготовления» и ввести ее в действие с 20 мая 2024 года.

2. В приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 марта 2024 г. № 120 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей»:

1) пункт 2 изложить в редакции:

«2. Ввести в действие общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи, утвержденные настоящим приказом, с 13 марта 2024 года.»;

2) пункт 3 изложить в редакции:

«3. Установить, что общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи, утвержденные настоящим приказом, составляют приложение к Государственной фармакопее XV издания.»;

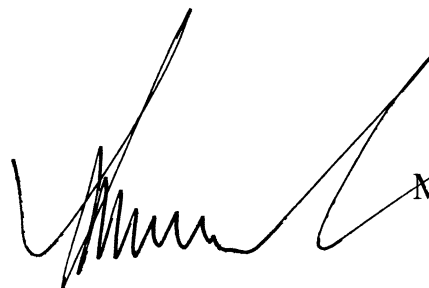
3) в приложении № 2:

пункт 44 раздела 2.5 «Лекарственное растительное сырье» изложить в следующей редакции:

44.	Подорожника листья	ланцетного	ФС.2.5.0128	Вводится впервые
-----	-----------------------	------------	-------------	------------------

3. Установить, что общая фармакопейная статья, утвержденная настоящим приказом, составляет приложение к Государственной фармакопее XV издания.

Министр



М.А. Мурашко

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к приказу Министерства здравоохранения
Российской Федерации

от «6» мая 2024 г. № 223

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ОФС.1.8.0008

СТАБИЛЬНОСТЬ И СРОКИ ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает требования к исследованию стабильности и установлению сроков годности лекарственных препаратов аптечного изготовления.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Следующие определения и понятия используются для целей настоящей общей фармакопейной статьи.

Другие определения и термины, используемые в настоящей общей фармакопейной статье, указаны в *ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления»*, *ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»*, *ОФС «Лекарственные формы»*, *ОФС «Упаковка лекарственных средств»*, *ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты»*.

Выбор крайних вариантов (значений) (брэкетинг) – составление сокращённого плана исследования стабильности лекарственных препаратов аптечного изготовления таким образом, чтобы исследованию подвергались образцы только с крайними (предельными) значениями определённых факторов в ряду во всех временных точках контроля, используемых при проведении исследований по полному плану. План предполагает, что стабильность образцов с любыми промежуточными значениями факторов в ряду приравнивается к стабильности образцов с крайними значениями.

Данные, дополнительно подтверждающие стабильность лекарственного препарата аптечного изготовления – данные, которые не являются основными данными о стабильности, полученными в ходе формализованных (стандартно выполняемых в соответствии с предъявляемыми к этим исследованиям требованиями) исследований. Такие данные дополнительно обосновывают аналитические методики, предложенный срок годности, а также условия хранения.

Дата изготовления лекарственного препарата аптечного изготовления – дата выполнения первой операции, связанной со смешиванием фармацевтической субстанции с другими компонентами лекарственного препарата. Для лекарственных препаратов, состоящих из одной фармацевтической субстанции в первичной упаковке, датой изготовления считается начальная дата фасовки (дата наполнения первичной упаковки).

Долгосрочные исследования лекарственного препарата аптечного изготовления – исследования стабильности физических, химических, биологических, биофармацевтических и микробиологических характеристик лекарственного препарата в целях подтверждения предполагаемого срока годности и/или заявленных условий хранения.

Допустимые отклонения в условиях хранения – приемлемые колебания температуры и относительной влажности в технических средствах для хранения при исследованиях стабильности лекарственных препаратов аптечного изготовления.

Значимое изменение лекарственного препарата аптечного изготовления – одно из следующих изменений:

- 5 % изменение содержания;
 - превышение критерия приемлемости продукта деградации;
 - несоответствие критериям приемлемости по внешнему виду, физическим свойствам и функциональным характеристикам, например, по цвету, разделению фаз, способности к ресуспендированию, по комкованию (слёживаемости).
- Допускаются некоторые изменения физических свойств в условиях ускоренных

исследований, например, размягчение суппозиторий, плавление мягких лекарственных форм;

- несоответствие критерию приемлемости по значению «рН» при наличии данного показателя в программе исследования стабильности лекарственного препарата.

Климатические зоны – зоны, деление на которые основано на преобладающих ежегодных климатических условиях.

Критическое изменение лекарственного препарата аптечного изготовления – изменение, влияющее на эффективность, безопасность и (или) качество лекарственного препарата.

Матричный метод – разработка сокращённого плана исследования стабильности лекарственных препаратов аптечного изготовления таким образом, чтобы только выбранная часть из общего количества образцов анализировалась в определённый момент времени с учётом всех комбинаций факторов. На последующих этапах контроля следует использовать другой комплект образцов из общего количества с учётом всех комбинаций факторов. Метод предполагает, что стабильность исследованных образцов отождествляется со стабильностью всех образцов в данный момент времени. Должны быть выявлены (учтены) различия в образцах для одного и того же лекарственного препарата, в том числе различия, охватывающие образцы, изготовленные в различных условиях разными специалистами в разные дни, с использованием разных серий фармацевтической субстанции, имеющие разную дозировку, разный размер одинакового типа упаковки и укупорочных средств и, возможно, в некоторых случаях разную систему упаковки/укупорки.

Многодозовая упаковка – первичная упаковка лекарственного препарата аптечного изготовления, которая позволяет последовательно отбирать дозы лекарственного препарата из общего количества доз, содержащихся в этой упаковке, не изменяя при этом безопасность, концентрацию, качество и микробиологическую чистоту оставшейся части лекарственного препарата.

Срок годности лекарственного препарата аптечного изготовления – период времени, в течение которого лекарственный препарат должен полностью соответствовать требованиям фармакопейной статьи или общей фармакопейной статьи (при наличии) при надлежащем хранении в условиях, указанных в фармакопейной статье или общей фармакопейной статье (при наличии), либо в случае их отсутствия – требованиям и условиям хранения документа в области контроля качества, утверждённого руководителем аптечной организации.

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

Стрессовые исследования лекарственного препарата аптечного изготовления – исследования, проводимые для оценки влияния более неблагоприятных условий, чем условия ускоренных исследований хранения, и включающие в себя исследования на фотостабильность и исследования параметров, специфических для определённых лекарственных форм.

Ускоренные исследования лекарственного препарата аптечного изготовления – исследования, спланированные с целью ускорения химической деградации или физического изменения лекарственного препарата посредством создания неблагоприятных условий хранения и являющиеся частью программы исследования стабильности лекарственного препарата. Такие данные дополнительно к результатам долгосрочных исследований стабильности используются для оценки более отдалённых химических эффектов в условиях неускоренных исследований, а также для оценки влияния кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке. Результаты ускоренных исследований не всегда позволяют прогнозировать физические изменения.

Условия хранения – оптимальные параметры окружающей среды (температура, влажность окружающего воздуха, световой режим и др.) и правила обращения (меры предохранения от порчи и др.), необходимые для обеспечения

сохранения качества лекарственного препарата аптечного изготовления.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Целью исследования стабильности лекарственных препаратов аптечного изготовления является:

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

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

- исследование 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 сведений об эффективности antimicrobных консервантов, антиоксидантов в лекарственных препаратах и др.

Данные, полученные в ходе исследования стабильности, необходимы:

- для установления срока годности лекарственных препаратов аптечного изготовления;

- для установления рекомендуемых требований к надлежащим условиям хранения лекарственного препарата аптечного изготовления 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 препарата;

- для обоснования использования, если применимо, необходимой концентрации antimicrobных консервантов в лекарственных препаратах аптечного изготовления.

Исследование стабильности должно осуществляться по

задокументированной программе исследования стабильности конкретного лекарственного препарата аптечного изготовления, разработка которой должна основываться на знании свойств и стабильности исходных компонентов лекарственного препарата (фармацевтической субстанции и/или готового лекарственного препарата, вспомогательного вещества) и лекарственной формы.

При разработке программы исследования стабильности необходимо также принимать во внимание все характеристики исследуемого лекарственного препарата: совместимость компонентов и возможность их деградации в изготовленном лекарственном препарате; особенности технологии изготовления (асептические условия, метод стерилизации); вероятность роста микроорганизмов в лекарственном препарате; используемую систему упаковки/укупорки; ожидаемые условия хранения; предполагаемую длительность применения пациентом исследуемого лекарственного препарата. Разработчик программы исследования стабильности должен использовать имеющиеся научные сведения, литературные данные о свойствах исследуемого лекарственного препарата, а также опираться на собственные знания и опыт по изготовлению лекарственных препаратов. Дополнительная информация о влиянии на стабильность лекарственных препаратов процессов химической деградации фармацевтических субстанций, особенностей лекарственных форм, факторов окружающей среды приведена в ОФС *«Аспекты стабильности лекарственных средств»*.

Программа исследования стабильности лекарственного препарата аптечного изготовления включает в себя виды планируемых исследований (долгосрочные, ускоренные, стрессовые) и, как правило, выбор образцов, описание системы упаковки/укупорки, исследуемые характеристики, методики исследований, частоту исследований; требования к условиям исследования (условия хранения).

ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Исследование стабильности лекарственных препаратов аптечного изготовления осуществляют на основании данных, полученных в реальном времени в условиях долгосрочных исследований. Если применимо и необходимо

для исследуемого лекарственного препарата, проводят ускоренные и/или стрессовые исследования. Ускоренные исследования являются дополнительными к долгосрочным, позволяющие получить данные о влиянии кратковременных отклонений температуры и относительной влажности от предполагаемых условий хранения лекарственного препарата. Стрессовые исследования, включая исследования на фотостабильность, 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.

Общие рекомендации по исследованию стабильности лекарственных средств изложены в *ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»*, по исследованию на фотостабильность – в *ОФС «Определение фотостабильности лекарственных средств»*.

Выбор образцов. Данные о стабильности лекарственного препарата аптечного изготовления должны быть получены от образцов лекарственного препарата, изготовленных в различных условиях, например, в разные дни, разными специалистами, с использованием разных серий фармацевтической субстанции (если применимо) и т.п. При этом образцы исследуемого лекарственного препарата должны быть одного и того же состава, в той же лекарственной форме, изготовлены по одной и той же технологии и упакованы в той же системе упаковки/укупорки, которая планируется для реализации.

При выборе количества исследуемых образцов лекарственного препарата аптечного изготовления необходимо учитывать свойства лекарственной формы и стабильность фармацевтической субстанции, используемой для изготовления. Для стандартных в отношении показателей стабильности лекарственных форм (например, твёрдых лекарственных форм с немедленным высвобождением, растворов), фармацевтические субстанции которых являются стабильными, при исследовании стабильности допускается использовать данные, по меньшей мере, *двух* различных образцов, а для лекарственных форм, критических в отношении показателей стабильности или нестабильности фармацевтической субстанции,

необходимо использовать данные исследования стабильности *трёх* образцов лекарственного препарата, изготовленных в различных условиях.

Система упаковки/укупорки. При исследовании стабильности упаковка, укупорочные средства и другие элементы упаковки образцов лекарственного препарата аптечного изготовления должны быть идентичны системе упаковки/укупорки, которая будет применяться для лекарственных препаратов аптечного изготовления, предназначенных для реализации.

При исследовании стабильности лекарственные препараты аптечного изготовления должны быть 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 существует вероятность того, что при взаимодействии с содержимым лекарственного препарата на стабильность лекарственного препарата аптечного изготовления может оказать влияние система упаковки/укупорки (например, при контакте укупорочного средства (пробки), с жидкой лекарственной формой), то при изучении стабильности необходимо наряду с исследованием образцов в прямом (вертикальном) положении, исследовать образцы лекарственного препарата в перевёрнутом или горизонтальном положениях, т.е. 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 препарата при изучении стабильности и в программу исследования стабильности лекарственного препарата дополнительно введён показатель «положение» (обычное и перевёрнутое).

Исследуемые характеристики (параметры). Исследование стабильности включает в себя исследование таких свойств лекарственного препарата аптечного изготовления, которые подвержены изменениям в процессе хранения и которые

могут оказать влияние на качество, безопасность и/или эффективность лекарственного препарата. В зависимости от конкретной ситуации объём исследований стабильности должен охватывать, если применимо, физические, химические, биологические и микробиологические показатели, а также учитывать содержание антимикробных консервантов и антиоксидантов.

При исследовании стабильности для каждого лекарственного препарата аптечного изготовления должен быть определён перечень исследуемых параметров, методы их определения и критерии приемлемости, которые должны соответствовать требованиям фармакопейной статьи и общих фармакопейных статей, либо в случае их отсутствия – требованиям документа в области контроля качества, утвержденного руководителем аптечной организации. Исследуемые параметры лекарственного препарата аптечного изготовления должны быть включены в программу исследования его стабильности, при этом не все из них необходимо проверять в каждой точке контроля.

Все лекарственные препараты аптечного изготовления в любых лекарственных формах должны оцениваться по внешнему виду (показатель «Описание»), по содержанию действующих веществ (показатель «Количественное определение») и, если применимо, по содержанию продуктов деградации и содержанию антимикробных консервантов и антиоксидантов.

Должна контролироваться микробиологическая чистота нестерильных лекарственных препаратов, при этом исследования по показателю «Микробиологическая чистота» необходимо проводить, по меньшей мере, в начале и конце исследования стабильности (в конце срока годности) лекарственного препарата.

Должно проводиться исследование стерильных лекарственных препаратов на соответствие требований по показателю «Стерильность», исследование допускается проводить в начальной и конечной точке исследования стабильности (в конце срока годности).

Лекарственные препараты для парентерального применения, как правило, исследуют также по показателям: видимые механические включения, рН,

извлекаемый объём; при проведении исследований по показателям «Пирогенность» или «Бактериальные эндотоксины» допускается ограничиться исследованием стабильности на момент выпуска.

Следующие рекомендуемые исследования лекарственных препаратов могут быть включены в программу исследования стабильности в зависимости от вида лекарственной формы и её классификационных признаков: в лекарственных препаратах в виде растворов могут быть исследованы прозрачность, цветность, отсутствие осадка, рН; в суспензиях – способность к ресуспендированию; в эмульсиях – разделение фаз; в мягких лекарственных формах – однородность; в порошках – способность к комкованию и т.д.; исследование на запах должно проводиться только в случае необходимости и с соблюдением требований безопасности.

Для контроля исследуемых параметров необходимо использовать валидированные аналитические методики (*ОФС «Валидация аналитических методик»*), позволяющие охарактеризовать стабильность лекарственного препарата аптечного изготовления. Необходимость проведения повторных испытаний по исследованию стабильности и их объём будет зависеть от результатов валидации.

При исследовании стабильности могут быть применены методы и методики испытаний, регламентированные фармакопейной статьёй или общей фармакопейной статьёй, либо в случае их отсутствия – документом в области контроля качества на конкретный лекарственный препарат аптечного изготовления, если методики позволяют выявить различия между показателями качества исследуемого лекарственного средства и продуктами его деградации.

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

Допускаются приемлемые и обоснованные отклонения одних и тех же показателей качества для одного и того же лекарственного препарата аптечного изготовления в начале и в конце исследования, основанные на оценке

стабильности и на наблюдаемых изменениях при хранении.

Любые различия между содержанием антими­кробных консервантов в начале и в конце исследования стабильности лекарственного препарата аптечного изготовления, должны быть подтверждены обоснованной корреляцией количественного содержания и достаточной эффективности этих консервантов для окончательного их содержания в составе лекарственного препарата, предназначенного для хранения и реализации в течение предполагаемого срока годности.

При исследовании стабильности лекарственного препарата аптечного изготовления одновременно с контролем качества исследуемых параметров оценивают физическую, химическую и др. совместимость действующего(-их) и вспомогательного(-ых) веществ.

Частота исследований. Периодичность исследований стабильности должна быть достаточной для установления профиля стабильности лекарственного препарата аптечного изготовления. Количество точек контроля результатов исследований зависит от запланированного метода исследования и предполагаемого срока годности лекарственного препарата аптечного изготовления.

Предполагаемая частота в условиях долгосрочного исследования лекарственного препарата аптечного изготовления составляет не менее трёх временных точек контроля, включая начальную и конечную. Если на основании имеющегося опыта предполагают, что результаты ускоренных испытаний могут вплотную приблизиться к критериям «значимого изменения», то необходимо расширить исследования, увеличив количество образцов в конечной точке контроля, либо включив четвёртую точку контроля в программу исследования стабильности.

При соответствующем обосновании для лекарственных препаратов аптечного изготовления могут быть применены сокращённые планы исследования стабильности, в которых частота исследований может быть уменьшена или когда исследования комбинаций определённых факторов

допускается проводить не в полном объёме. Любой план сокращённых исследований должен позволять адекватно прогнозировать срок годности лекарственного препарата аптечного изготовления. Необходимо учесть потенциальный риск плана сокращённых исследований и установить меньший срок годности, чем он мог бы быть установлен при проведении полных исследований, вследствие меньшего количества собранных данных. К планам сокращённых исследований стабильности лекарственных препаратов относят метод крайних вариантов (брэкетинг) и матричный метод, требования к которым изложены в ОФС «*Стабильность и сроки годности лекарственных средств*».

Условия хранения при исследовании стабильности. Лекарственный препарат аптечного изготовления необходимо исследовать в условиях (с допустимыми отклонениями), позволяющими изучить его термическую стабильность и, если необходимо, чувствительность к действию влаги, света или возможности потери растворителя. Выбранные условия исследований должны соответствовать условиям и продолжительности хранения, перевозки (если необходимо), и последующего применения, с учётом климатических условий местности, на территории которой предназначена реализация исследуемого лекарственного препарата.

Для обеспечения надлежащей температуры и, при необходимости, относительной влажности, используют термостаты, термошкафы, климатические камеры или другие технические средства, позволяющие автоматически поддерживать заданную температуру с точностью ± 2 °C и заданную относительную влажность с точностью ± 5 %. Указанные колебания температуры и относительной влажности технических средств для хранения лекарственных препаратов аптечного изготовления при проведении исследований стабильности считают допустимыми. Используемые технические средства должны в течение установленного периода исследований контролировать условия хранения в рамках диапазонов, применяемых для исследования стабильности лекарственных препаратов. Условия хранения (например, фактическая температура и влажность, если осуществляется их контроль) должны отслеживаться и регистрироваться.

Кратковременные изменения условий хранения из-за открывания двери технического средства для хранения считаются неизбежными. В случае отклонения от условий хранения из-за неисправности технического средства последствия должны быть установлены и занесены в отчёт. Последствия отклонений, которые превышают допустимые отклонения в течение более чем 24 ч, должны быть проанализированы. Для обеспечения надлежащих условий при исследовании фотостабильности лекарственных препаратов аптечного изготовления используют соответствующие источники света (*ОФС «Определение фотостабильности лекарственных средств»*). Используемые технические средства должны быть аттестованы, поверены и обслуживаться в соответствии с установленными требованиями.

При выборе условий хранения при исследовании стабильности лекарственного препарата аптечного изготовления необходимо учитывать влияние климатических условий местности, на территории которой предполагается реализация лекарственного препарата. Информация о средней годовой кинетической температуре и средней годовой относительной влажности в различных климатических зонах определяет выбор условий проведения долгосрочных испытаний при исследовании стабильности лекарственных препаратов аптечного изготовления. Средняя кинетическая температура включает ежегодные изменения, то есть, самые низкие и самые высокие температуры в климатической зоне в течение зимы и лета, она может быть рассчитана на основании климатических данных. В таблице 1 приведены условия проведения долгосрочных исследований стабильности лекарственных препаратов в зависимости от климатических зон. Для Российской Федерации применимы условия, указанные для климатических зон I и II.

Таблица 1 – Рекомендуемые условия проведения долгосрочных исследований стабильности в зависимости от климатических зон

Климатическая зона	Описание	Критерии (средняя годовая температура, измеренная на открытом воздухе / среднее парциальное давление	Условия проведения долгосрочных испытаний
--------------------	----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------

		водяного пара)	
I	Умеренный климат	Менее или равно 15 °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 равно 15 гПа	30 °С / 35 %
IV А	Жаркий и влажный климат	Более 22 °С / более 15 гПа до 27 гПа	30 °С / 65 %
IV В	Жаркий и очень влажный климат	Более 22 °С / более 27 гПа	30 °С / 75 %

Условия хранения лекарственного препарата аптечного изготовления при долгосрочных исследованиях стабильности выбирают в зависимости от климатической зоны, в которой предполагается его реализация, в соответствии с данными таблицы 1 с учётом предполагаемых условий температуры и относительной влажности при его хранении, перевозке и реализации. Различают 3 группы лекарственных препаратов аптечного изготовления:

- требующих условий хранения в морозильной камере при температуре минус 20 °С;
- требующих условий хранения в холодильнике при температуре (5±3)°С;
- не требующие хранения ни в холодильнике, ни в морозильной камере.

Если предполагается, что лекарственный препарат аптечного изготовления не требует хранения ни в холодильнике, ни в морозильной камере, то в отношении такого лекарственного препарата применяют условия исследования «общие правила», указанные в таблице 2. Условия исследования определяются климатической зоной, выбираются разработчиком. Исследования в неблагоприятных условиях могут быть альтернативными условиям исследований при температуре (25±2)°С и относительной влажности (60±5)% или температуре (30±2)°С и относительной влажности (65±5)%.

Таблица 2 – Условия исследований «Общие правила»

Исследование	Условия исследования (температура и относительная влажность)
Долгосрочное	(25±2)°С и (60±5)% или (30±2)°С и (65±5)% или (30±2)°С и (75±5)%

Долгосрочное исследование стабильности лекарственных препаратов аптечного изготовления, подлежащих хранению в холодильнике, проводят при температуре (5±3)°С. Выбор условий для ускоренных исследований таких лекарственных препаратов основан на оценке рисков. Исследования при неблагоприятных условиях могут быть альтернативой исследованию при температуре (25±2)°С и относительной влажности (60±5)% или температуре (30±2)°С и относительной влажности (65±5)%.

Долгосрочное исследование стабильности лекарственных препаратов аптечного изготовления, подлежащих хранению в морозильной камере, проводят при температуре минус (20±5)°С.

Долгосрочные исследования стабильности конкретного лекарственного препарата аптечного изготовления необходимо проводить в реальном времени, в рекомендованной потребительской упаковке, при постоянных верхних (наиболее высоких) показателях температуры и относительной влажности установленного режима хранения при исследовании, в течение всего предполагаемого срока годности.

Анализ данных. Анализируют данные о значениях показателей качества, полученные в ходе исследования стабильности лекарственного препарата аптечного изготовления.

Если данные свидетельствуют об отсутствии значимых изменений показателя качества во времени или изменения невелики по отношению к критерию приемлемости, а также если отсутствует вариабельность или она статистически незначительна, то лекарственный препарат аптечного изготовления по данному показателю качества в течение предполагаемого срока годности

укладывается в установленные критерии приемлемости.

Если данные свидетельствуют о значимых изменениях показателя качества во времени и (или) внутрифакторной либо межфакторной вариабельности, то лекарственный препарат аптечного изготовления по данному показателю соответствует установленному критерию приемлемости только до определённого периода времени (срока), более короткого, чем предполагаемый срок годности.

Критическое изменение показателей качества лекарственного препарата аптечного изготовления в ходе исследования стабильности свидетельствует об их несоответствии установленным критериям приемлемости.

ОЦЕНКА ДАННЫХ ПО СТАБИЛЬНОСТИ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ СРОКА ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Полученные данные исследований стабильности используют для установления срока годности лекарственного препарата аптечного изготовления и предлагаемых условий его хранения, декларируемых в маркировке. Долгосрочные исследования стабильности должны охватывать весь предполагаемый период срока годности лекарственного препарата аптечного изготовления.

Для оценки данных о стабильности конкретного лекарственного препарата аптечного изготовления должен быть использован системный подход, охватывающий, в зависимости от ситуации, результаты исследований физических, химических, биологических и микробиологических свойств, включая, если применимо, специфические характеристики для определённых лекарственных форм.

Результаты долгосрочных исследований стабильности, основываясь на анализе не менее трёх образцов лекарственного препарата, изготовленных в различных условиях, например, в разные дни, разными специалистами аптечной организации, с использованием разных серий фармацевтической субстанции и др., позволяют установить срок годности лекарственного препарата аптечного изготовления и рекомендации по декларированию условий хранения в маркировке лекарственного препарата, которые будут применимы для всех

будущих образцов данного лекарственного препарата, которые будут изготовлены и упакованы в тех же условиях, что исследуемые образцы.

Степень вариабельности отдельных исследуемых образцов лекарственного препарата аптечного изготовления должна обеспечивать уверенность в том, что изготовленные впоследствии образцы лекарственного препарата в течение установленного срока годности будут соответствовать требованиям фармакопейной статьи или общей фармакопейной статьи, либо в случае их отсутствия – документу в области контроля качества, утверждённому руководителем аптечной организации.

Предполагаемый срок годности для лекарственных препаратов аптечного изготовления рекомендуется устанавливать, учитывая данные о действующих сроках годности на лекарственные препараты аптечного изготовления, указанные в правилах изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, утверждённых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, а также в общих фармакопейных статьях на различные группы лекарственных препаратов аптечного изготовления (*ОФС «Стерильные лекарственные препараты аптечного изготовления», ОФС «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм», ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления для детей» и др.*). По результатам долгосрочного исследования стабильности не рекомендуется устанавливать срок годности лекарственного препарата аптечного изготовления более 90 суток.

Несмотря на ожидаемые вариабельности отдельных исследуемых образцов, важно, чтобы лекарственный препарат должен быть изготовлен таким образом, чтобы количество действующего вещества при его выпуске составляло 100 % от заявленного.

Приемлемый подход к оценке данных при установлении срока годности, т.е. к анализу данных относительно количественного признака лекарственного препарата аптечного изготовления, который предположительно изменяется во

времени, заключается в определении самого раннего момента времени, при котором 95 % односторонний доверительный предел для усреднённой кривой пересекает критерий приемлемости. Если по результатам анализа от образца к образцу обнаруживается низкая вариабельность, то предпочтительно объединить указанные данные в единую оценку (с целью получения одного значения), используя методы статистического анализа. Если объединение данных количественного признака нескольких образцов неприемлемо, то срок годности определяется на основании минимального времени, в течение которого образец удовлетворяет критериям приемлемости.

Вместе с тем, каждая оценка должна включать в себя не только количественное определение, но и содержание продуктов деградации и прочие показатели качества лекарственного препарата аптечного изготовления.

Подходы к оценке данных о стабильности одно- и многофакторных исследований лекарственных препаратов аптечного изготовления, а также исследований с полным и сокращённым планом, одинаковы. Для выявления критичных показателей качества, которые с большой долей вероятности будут влиять на качество и функциональные характеристики лекарственного препарата, необходимо оценить результаты долгосрочных исследований стабильности и в соответствующих случаях дополнительные данные, при этом каждый показатель качества необходимо оценивать отдельно, а затем для определения срока годности провести обобщённую оценку результатов. Предполагаемый срок годности не должен превышать результат отдельного показателя качества.

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

На основании полученных результатов по оценке данных по стабильности, т.е. экспериментально подтверждённой в реальном времени стабильности лекарственного препарата аптечного изготовления, устанавливается срок его

годности с указанием вида системы упаковки/укупорки, требуемых условий хранения и маркировки.

Срок годности лекарственного препарата аптечного изготовления, как правило, указывают в сутках, но он также может быть указан в часах, в этом случае в маркировке должно быть указано время изготовления лекарственного препарата.

Срок годности, указанный в маркировке лекарственного препарата аптечного изготовления, соответствует сроку (дате) его использования.

Для лекарственных препаратов аптечного изготовления в многодозовых упаковках срок годности соответствует сроку годности до вскрытия упаковки.

Срок годности изготовленного радиофармацевтического лекарственного препарата устанавливается на основании следующих факторов:

- стабильности состава радиофармацевтических лекарственных препаратов;
- уменьшения активности радионуклида с течением времени по закону радиоактивного распада;
- возрастания относительного содержания долгоживущих радионуклидных примесей, имеющих периоды полураспада большие, чем основной радионуклид.