



## ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ ДАННЫМ ПО ИЗУЧЕНИЮ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

■ Ю.П. Бекурова,  
ведущий эксперт ЦЭК ГЛС, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

**Т**ребования к предоставляемым данным по изучению ЛС определены в ГФ XIII ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств» в ОФС.1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств» в Руководстве по экспертизе лекарственных средств, том III, 12 – Изучение стабильности и установление сроков годности лекарственных средств. ОФС «Сроки годности лекарственных средств» включают: долгосрочные испытания стабильности, метод «ускоренного старения», метод экстраполяции,

метод крайних вариантов, матричный метод, стабильность после вскрытия, стабильность после восстановления, стресс-исследования. Основными целями изучения стабильности являются: установление срока годности ЛС и обоснование условий хранения и выбора упаковки ЛС. Основные данные по стабильности – это долгосрочные испытания; метод «ускоренного старения»; долгосрочные испытания с последующей экстраполяцией на весь предполагаемый срок годности; метод крайних вариантов; матричный метод.

Условия получения основных данных включают: количество серий – не менее 3; упаковка должна соответствовать НД (исследования должны проводиться во всех заявленных видах упаковки); испытания должны проводиться в соответствии с НД (показатели, нормы); лекарственное средство должно быть произведено по той же технологии, что и ЛС, которое будет поступать в оборот; образцы ЛП, по возможности, должны быть произведены из разных серий фармацевтической субстанции.

Отчет по изучению стабильности должен включать в себя наименование ЛС, лекарственную форму дозировку/концентрацию; название и адрес производственной площадки; упаковку, в которой хранились образцы; номер серии; наименование производителя фармацевтической субстанции, из которой произведен лекарственный препарат; номер серии фармацевтической субстанции; дату закладки образцов ЛС на хранение; температуру и влажность, при которых осуществлялось хранение. Результаты испытаний в таблицах по изучению стабильности рекомендуется приводить в виде фактических значений в числовом выражении, а не констатировать соответствие нормам.

При долгосрочных испытаниях хранение образцов должно осуществляться при постоянной верхней (наиболее высокой) температуре заявленного режима хранения. Периодичность проверки образцов – в течение 1-го года хранения – каждые 3 мес; в течение 2-го и 3-го годов хранения – каждые 6 мес; после 3-го года хранения – каждые 12 мес.

**Метод «ускоренного старения»** распространяется на фармацевтические субстанции, представляющие собой вещества с установленным химическим строением и ЛП, содержащие данные субстанции в качестве действующих веществ. Данный метод неприменим для установления срока годности лекарственного растительного сырья, растительных ЛП, гомеопатических ЛП, биологических ЛП; для установления/увеличения срока годности более 3 лет; для установления срока годности антибиотиков более 2 лет.

**Метод экстраполяции** – это способ получения информации о будущих данных на основе имеющихся с использованием статистических методов анализа. Экстраполяция результатов долгосрочных испытаний – прогноз стабильности ЛС, построенный на основе имеющихся данных, достоверность которого подтверждена статистической обработкой. Экстраполяция допустима на период до 12 мес. Дополнительно должны быть проведены исследования при температурах, превышающих верхнюю заявленную температуру хранения на 5 °С (промежуточные условия) и 15 °С (ускоренное хранение). Метод экстраполяции не допускается при наличии значимых изменений в течение 6 мес в условиях ускоренного старения для ЛС, подлежащих хранению в холодильнике (при 2-8 °С); при наличии значимых изменений в промежуточных условиях хранения. Данные, по-

лученные с использованием метода экстраполяции, должны быть подкреплены обязательством по продолжению изучения стабильности в течение всего срока годности.

**Метод крайних вариантов** – это способ изучения стабильности, при котором во всех временных точках по всем показателям тестируются только образцы препарата с крайними вариантами факторов. Варианты факторов: дозировка, объем/масса наполнения. Цель – сокращение объемов проводимых испытаний. Условиями применения метода являются: дозировка – состав ЛП должен быть пропорционален. Допускаются лишь незначительные различия состава за счет красителей/ароматизаторов; объем/масса наполнения – соотношение объема(массы) к вместимости контейнера, как правило, должно быть пропорциональным.

**Матричный метод** это способ исследования стабильности, при котором в определенный момент времени исследуется лишь подгруппа из общего числа образцов всех комбинаций факторов, подлежащих изучению. При этом в другой момент времени проводится исследование другой подгруппы образцов всех комбинаций факторов. Цель – сокращение объемов проводимых испытаний.

Факторы, по которым возможна группировка образцов: различные серии; различные дозировки с пропорциональным составом; различная вместимость первичной упаковки.

В полном объеме все факторы должны быть проанализированы в начальной временной точке, по истечении 12 мес и в конечной временной точке. Для каждой временной точки должно быть проведено не менее трех исследований.

**В исследования стабильности ЛП после вскрытия упаковки** следует включать не менее 2 серий, при этом одна из которых должна быть с истекающим сроком годности. Условия проведения испытаний должны моделировать использование препарата пациентом.

Испытания должны включать начальную, промежуточную и конечную точки предлагаемого срока годности, а также исследованию должны подвергаться показатели, которые могут изменяться в процессе хранения вскрытого препарата, и обязательно показатель «Микробиологическая чистота» (или «Стерильность»)

**Исследованиям стабильности лп после восстановления/разведения** подлежат растворы ЛП, приготовленные с использованием всех заявленных в инструкции по применению растворителей. Проверку показателей следует осуществлять в первую и последнюю временные точки предлагаемого срока годности восстановленного/разведенного раствора. Данные должны быть получены не менее чем на 2 сериях и исследованию должны подвергаться показатели, которые могут изменяться в процессе хранения, и обязательно показатель «Микробиологическая чистота» (или «Стерильность»)