

**СТАБИЛЬНОСТЬ: ИСПЫТАНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ НОВЫХ  
ВЕТЕРИНАРНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ  
(ПЕРЕСМОТР)**

Рекомендовано для принятия  
на 7этапе процесса VICH  
в январе 2007 года VICH SC (Управляющим Советом)  
для внедрения в январе 2008 года

Это руководство было разработано соответствующей рабочей группой экспертов VICH и является предметом консультаций между сторонами, в соответствии с VICH процессом. На 7 этапе процесса окончательный проект рекомендован для принятия регулирующим органам Европейского союза, Японии и США.

**СОДЕРЖАНИЕ**

<b>1. ВВЕДЕНИЕ</b> .....	
1.1. Задачи Руководства.....	
1.2. Сфера применения руководства.....	
1.3. Основные положения .....	
<b>2. РУКОВОДСТВО</b> .....	
<b>2.1. Фармацевтическая субстанция</b> .....	
2.1.1. Общее .....	
2.1.2. Стрессовые испытания .....	
2.1.3. Выбор серий .....	
2.1.4. Система контейнер/укупорка .....	
2.1.5. Спецификация .....	
2.1.6. Частота испытаний .....	
2.1.7. Условия хранения .....	
2.1.8. Обязательство по дальнейшему изучению стабильности .....	
2.1.9. Оценка данных.....	
2.1.10. Указания по маркировке .....	

<b>2.2. Лекарственное средство...</b>	.....
2.2.1. Общее	.....
2.2.2. Испытание светочувствительности	.....
2.2.3. Выбор серий	.....
2.2.4. Система контейнер/укупорка	.....
2.2.5. Спецификация	.....
2.2.6. Частота исследований	.....
2.2.7. Условия хранения	.....
2.2.8. Обязательство по дальнейшему изучению стабильности	.....
2.2.9. Оценка данных	.....
2.2.10. Указания по маркировке	.....
<b>3. ГЛОСАРИЙ (термины и определения)</b>	.....
<b>4. ССЫЛКИ (список литературы)</b>	.....

## **1. ВВЕДЕНИЕ**

### **1.1. Задачи Руководства**

Данное руководство представляет собой пересмотренную версию руководства VICH GL3 и определяет данные касательно стабильности для новых фармацевтических субстанций (ФС) или лекарственных средств (ЛС) достаточных для регистрации заявки в трех регионах, а именно в ЕС, Японии и Соединенных Штатах. Оно не предназначено для определения исследований с целью регистрации или экспорта в другие регионы мира.

Руководство сосредоточено на описании основных данных стабильности для новых ФС и продуктов, но является достаточно гибким в плане охвата различных практических ситуаций, которые могут возникнуть в силу научных конкретных убеждений и характеристик материала, который подлежит оценке.

### **1.2. Сфера применения Руководства**

В руководстве представлена информация, которая предоставляется при подаче заявки для регистрации новых молекулярных субстанций и связанных с ними лекарственных средств. Основные положения данного руководства не охватывают информацию, которая должна быть представлена для сокращения или ограничения заявок, вариантов или клинических судебных заявок и т.д.

Специфические детали отбора проб и испытаний для отдельных дозированных форм в контейнер \ укупорке не рассматриваются в данном руководстве.

Дальнейшие указания по новым дозированным формам, лекарственным премиксам и по биотехнологическим / биологическим продуктам можно найти, соответственно, в VICH руководствах GL4, GL8, и GL17. Испытание стабильности после первого использования продукта (например, первое открытие флакона) не рассматривается в данном руководстве.

### **1.3. Основные принципы**

Целью испытания стабильности является предоставление доказательств о том, как качество ФС или ЛС изменяется со временем под влиянием различных факторов окружающей среды, таких как температура,

влажность и свет, и как установить повторный период для исследований для ФС или срок годности и рекомендуемые условия хранения ЛС.

Выбор условий исследования определён в данном руководстве и основан на анализе последствий климатических условий в трех регионах: ЕС, Японии и Соединенных Штатах. Среднюю кинетическую температуру в любой части мира можно получить из климатических данных, и весь мир можно разделить на четыре климатических зоны, I-IV. Это руководство содержит информацию касательно первой I и второй II климатических зон. Как правило, было установлено, что информация относительно стабильности получена в одном из данных трёх регионов: ЕС, Японии и США, и может быть взаимно приемлема для остальных двух регионов, которая согласуется с данным руководством, а маркировка в соответствии с национальными/региональными требованиями.

## **2. РУКОВОДСТВО**

### **2.1. Фармацевтические субстанции (ФС)**

#### **2.1.1 *Общее***

Информация касательно стабильности ФС является неотъемлемой частью системного подхода к оценке стабильности.

#### **2.1.2 *Стрессовые испытания***

Стрессовые испытания ФС могут помочь определить вероятные продукты распада (разложения), которые, в свою очередь, помогут установить пути распада и внутреннюю стабильность молекулы, также валидировать методики испытаний, используемые для оценки стабильности. Суть стрессовых испытаний зависит от конкретной ФС и типа ЛС.

Стрессовые испытания проводят на одной серии ФС. Испытания ФС должны включать исследования влияния температур, превышающих температуру ускоренных испытаний при последовательном ее повышении на 10°C (например, 50°C, 60°C и т.д.); влияние влажности (например, относительной влажности 75% и выше) при необходимости, окисление и фотолиз. Если ФС находится в форме раствора или суспензии, в ходе исследования стабильности необходимо оценить способность к гидролизу в широком интервале pH. Оценка светочувствительности (светостабильности) – неотъемлемая часть стрессовых испытаний. Стандартные условия для исследования светочувствительности описаны в ICH GL5.

Экспертиза продуктов распада в условиях стресса полезна с целью установления путей распада (деградации, разложения) и разработки, а также оценки подходящих аналитических методов. Тем не менее, не обязательно изучать определённые продукты распада, если было продемонстрировано, что они не образуются при условиях хранения проведения ускоренных или долгосрочных испытаний.

Результаты этих испытаний составляют неотъемлемую часть информации, предоставляемой компетентным уполномоченным органам.

### ***2.1.3. Выбор серий***

Данные по испытаниям стабильности должны быть предоставлены как минимум для трех исходных серий ФС. Серии должны быть, по меньшей мере, опытно-промышленными и изготовлены тем же путем 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, подвергаемых испытанию на стабильность, должно быть репрезентативным в отношении качества вещества, которое будет производиться в промышленном масштабе.

Могут быть предоставлены и другие дополнительные данные.

### ***2.1.4. Система контейнер/упупорка***

Изучение стабильности должно проводиться на ФС, упакованной с использованием такой же или моделирующей такую же систему контейнер/упупорка, которая будет использоваться при хранении и продаже.

### ***2.1.5. Спецификация***

Спецификация, представляет собой перечень исследований, ссылок на аналитические процедуры (методы), и предлагаемые приемлемы критерии, рассмотрены в VICH GL39 и GL40. Кроме того, спецификации продуктов распада в лекарственном веществе представлены в GL10.

Испытания стабильности должны включать исследование таких характеристик ФС, которые подвержены изменениям в процессе хранения и возможно повлияют на качество, безопасность и/или эффективность. Испытания должны распространяться на физические, химические, биологические и микробиологические свойства. Должны применяться валидированные методики для оценки стабильности. Необходимость

повторных испытаний и их объем будут зависеть от результатов валидации.

#### **2.1.6. Частота испытаний**

При долгосрочных испытаниях стабильности частота проведения испытаний должна быть достаточной для установления характеристик стабильности ФС. Для ФС с предложенным периодом повторного исследования минимум 12 месяцев, при долгосрочных испытаниях исследования должны проводиться каждые три месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года и затем ежегодно на протяжении всего предполагаемого периода повторного исследования.

При ускоренных испытаниях рекомендуется планировать как минимум три временные точки контроля, включая первую и последнюю (например, 0, 3 и 6 месяцев), в течение рекомендованных 6 месяцев. Если предполагают (на основании опыта разработки), что результаты ускоренных испытаний могут приблизиться к критериям «значительного изменения», то необходимо расширить исследования путем добавления образцов в конечной точке контроля или добавления четвертой временной точки контроля в план исследования.

Если проводятся промежуточные испытания стабильности из-за «значительного изменения» при ускоренных испытаниях, то рекомендуется планировать минимум 4 точки контроля, включая исходную и конечную (например, 0, 6, 9, 12 месяцев) за 12 месяцев исследований.

#### **2.1.7. Условия хранения**

В общем, ФС нужно исследовать в условиях хранения (с допустимыми отклонениями), позволяющих изучить ее термическую стабильность и, если необходимо, чувствительность к действию влаги. Условия хранения и продолжительность исследований должны быть выбраны таким образом, чтобы соответствовать периоду и условиям при хранении, поставке и последующем применении.

На момент подачи документов на регистрацию долгосрочные испытания должны быть проведены в течение как минимум 12 месяцев с использованием 3 первичных (исходных) серий, и должны продолжаться

в течение всего предполагаемого периода повторного исследования. Дополнительные данные, собранные в течение периода регистрации, должны быть представлены уполномоченному органу по его запросу.

Данные, полученные при ускоренных и, если необходимо, при промежуточных испытаниях, могут быть использованы для оценки кратковременных отклонений от указанных на этикетке условий хранения (это может произойти при транспортировке).

Условия хранения ФС при долгосрочных, ускоренных и, если необходимо, промежуточных испытаниях приведены в таблицах ниже. «Общий случай» используется, если не подходят условия для ФС, описанные в таблицах. Могут быть использованы альтернативные условия хранения, если это обосновано.

#### 2.1.7.1. Общий случай

Испытания	Условия хранения	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи документов на регистрацию
Долгосрочные *	25 ° C ± 2 ° C 60%± 5% ОВ  или 30 ° C ± 2 ° C 65%± 5% ОВ	12 месяцев
Промежуточные **	30 ° C ± 2 ° C/ 65%± 5% ОВ	6 месяцев
Ускоренные	40 ° C ± 2 ° C/ 75%± 5% ОВ	6 месяцев

\* данный показатель зависит только от заявителя, который принимает решение касательно того в каких условиях проводятся долгосрочные исследования стабильности при температуре 25 ± 2 ° C и 60%± 5% ОВ или 30 ° C ± 2 ° C и 65% ± 5% ОВ.

\*\* Если долгосрочные испытания проводятся при 30 ° C ± 2 ° C и 65%± 5%ОВ, то промежуточные испытаний в этом случае не проводятся.

Если долгосрочные испытания проводятся при  $(25\pm 2)^\circ\text{C}$  и относительной влажности  $60\pm 5\%$  и происходит «значительное изменение» в любой момент времени в течение 6 месяцев ускоренных испытаний, то должны проводиться дополнительно промежуточные испытания в рекомендованных условиях хранения, результаты должны оцениваться по отношению к критерию «значительное изменение». Промежуточные испытания при условиях хранения, должны включать в себя все испытания, если иное не предусмотрено. В начальных документах для регистрации должны быть данные промежуточных испытаний, полученные минимум за 6 месяцев из 12 месяцев общей продолжительности исследований.

«Существенное изменение» для ФС определяется как несоответствие его спецификации.

#### 2.1.7.2. ФС, которые необходимо хранить в холодильнике

Испытания	Условия хранения	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи документов на регистрацию
Долгосрочные	$5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$	12 месяцев
Ускоренные	$25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ $60\% \pm 5\% \text{ОВ}$	6 месяцев

Данные, полученные при хранении ФС в холодильнике, должны оцениваться в соответствии с разделами данного руководства, кроме случаев, описанных ниже.

Если происходит «значительное изменение» между третьим и шестым месяцами при условиях хранения ускоренных испытаний, предполагаемый период повторного исследования должен основываться на данных, полученных при условиях хранения долгосрочных испытаний.

Если «значительное изменение» происходит в течение первых трех месяцев ускоренных испытаний, то необходимо рассмотреть воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке, например при транспортировке или хранении.

Если необходимо, рассмотрение данного вопроса должно быть подкреплено дальнейшими исследованиями одной серии ФС



продолжительностью менее трех месяцев, но с проведением испытаний чаще, чем обычно. Считается ненужным продолжать испытание стабильности ФС в течение всех шести месяцев, если «значительное изменение» произошло в первые три месяца испытаний.

#### 2.1.7.3. ФС, которые хранятся в морозильной камере

Испытание	Условия хранения	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи документов на регистрацию
Долгосрочные	$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$	12 месяцев

Для лекарственных веществ, предназначенных для хранения в морозильной камере, период повторного исследования должен быть основан на данных, полученных в реальном времени при условиях хранения долгосрочных испытаний. При отсутствии условий при ускоренных испытаниях для хранения ФС, которые предназначены для хранения в морозильнике, исследование проводят одной партии при повышенной температуре (например,  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  или  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), в течение соответствующего периода времени; исследования должны быть проведены, чтобы показать влияние кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке, например при транспортировке или хранении.

#### 2.1.7.4. ФС (Лекарственные вещества), предназначенные для хранения при температуре ниже $-20^{\circ}\text{C}$

Программу испытания стабильности ФС, которые необходимо хранить при температуре ниже  $-20^{\circ}\text{C}$ , составляют в индивидуальном порядке.

#### **2.1.8. Обязательство по дальнейшему изучению стабильности**

Если доступные данные долгосрочных испытаний стабильности исходных партий не охватывают предложенный период повторного исследования, гарантированного для утверждения, должно быть взято обязательство для продолжения исследований стабильности после утверждения, чтобы твердо установить период повторного испытания.

Если в регистрационном досье представлены данные долгосрочных испытаний трех промышленных серий в течение всего предполагаемого

периода повторного исследования, то обязательство по продолжению изучения стабильности не требуется.

Иначе, должно быть взято одно из следующих обязательств:

1. Если в досье предоставлены данные, полученные в результате испытания трех промышленных серий, то принимается обязательство продолжать испытания на протяжении всего периода повторного исследования.
2. Если предоставлены данные, полученные в результате испытаний меньшего, чем трех промышленных серий, то принимается обязательство продолжать испытания стабильности на протяжении всего предполагаемого периода повторного исследования и провести долгосрочные испытания стабильности дополнительных промышленных серий; суммарное количество серий должно быть, по крайней мере 3, и они должны быть исследованы на протяжении всего предполагаемого периода повторного исследования.
3. Если не предоставлены данные испытаний промышленных серий, то требуется обязательство провести долгосрочные испытания первых трех промышленных серий на протяжении всего предполагаемого периода повторного исследования.

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

### **2.1.9. Оценка данных**

Цель исследований стабильности состоит в том, чтобы основываясь на анализе необходимых физических, химических и микробиологических характеристик минимум трех серий ФС, установить период повторного исследования, применимый для всех будущих серий ФС, производимых при одинаковых условиях. Степень вариабельности отдельных серий должна обеспечивать уверенность в том, что будущие производственные серии будут соответствовать спецификации в течение периода повторного исследования.

Данные могут указывать на столь незначительное разложение и такую небольшую вариабельность, что очевидно, что предложенный период повторного исследования будет подтвержден. При таких обстоятельствах, как правило, не нужно проводить статистическую обработку данных, достаточно предоставить обоснование отсутствия такой обработки.

Если ожидается изменение количественных характеристик во времени, то приемлем подход, который состоит в определении времени, по истечении которого усредненная кривая разложения (при доверительной вероятности 95%) пересекается с допустимым нижним пределом, установленным в спецификации. Если анализ показывает, что вариабельность от серии к серии невелика, полезно объединить данные для одной общей оценки. Это может быть сделано путем соответствующей статистической обработки (например, значения  $p$  для уровня значимости отбраковки выше 0,25) наклонов линий регрессий и точек их пересечения с нулевой отметкой для отдельных серий. Если нецелесообразно объединять данные для нескольких серий, то общий период повторного исследования 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 и объединенных данных для серий (если целесообразно), для построения прямой или кривой разложения следует применять статистические методы.

Может быть проведена ограниченная экстраполяция данных, полученных при долгосрочных испытаниях, за пределы наблюдаемого диапазона в целях увеличения периода повторного исследования, если это обоснованно. Это обоснование должно базироваться на том, что известно о механизме разложения, о результатах ускоренных испытаний, о пригодности математической модели, о размере серии, о наличии подтверждающих данных. Эта экстраполяция предполагает, что такая же зависимость разложения будет и далее сохраняться за рамками наблюдаемых данных.

Любая оценка должна охватывать не только количественное определение, но и уровни содержания продуктов разложения, а также другие подходящие характеристики.

### ***2.1.10. Указания по маркировке***

Указания по хранению должны быть установлены на основании оценки стабильности ФС и отображены на этикетке в соответствии с национальными/региональными требованиями. Если необходимо, то должны быть указаны специальные требования, особенно для ФС, которые нельзя замораживать. Нельзя использовать такие термины, как «условия окружающей среды» или «комнатная температура».

Период повторного исследования устанавливается на основании информации о стабильности и дата повторного исследования должна быть отображена на этикетке контейнера, если это необходимо.

## **2.2. Лекарственное средство (ЛС)**

### **2.2.1. Общее**

Схема испытаний стабильности лекарственного средства должна быть основана на знаниях касательно поведения и свойств ФС и на основе исследований стабильности ФС, а также с использованием накопленного опыта доклинических исследований препарата. Должны быть указаны возможные изменения в процессе хранения и обоснование выбора предметов изучения для проведения испытаний стабильности.

### **2.2.2. Исследование на светочувствительность (фотостабильность)**

Исследование светочувствительности должно проводиться, по крайней мере, одной исходной (первичной) серии лекарственного средства в случае необходимости. Стандартные условия исследования светочувствительности описаны в ICH GL5.

### **2.2.3. Выбор серий**

Данные о стабильности должны быть получены как минимум для трех исходных серий ЛС. Исходные серии должны быть произведены по той же технологии и упакованы в той же системе контейнер/укупорка, что и серии для реализации. Производство исходных серий должно моделировать производство промышленных серий и обеспечивать получение продукции такого же качества и соответствовать той же спецификации, что и серии, поступающие на рынок. Две из трех серий должны быть как минимум опытно-промышленного масштаба, третья может быть меньше, если это обосновано. Серии ЛС, если возможно, необходимо производить с использованием разных серий ФС.

Изучение стабильности должно быть представлено для каждой индивидуальной дозировки и размера упаковки ЛС, за исключением случаев, когда применяют группирование или построение матриц. Могут быть предоставлены и другие дополнительные данные.

#### **2.2.4. Система контейнер/упаковка**

Испытания стабильности должны проводиться с использованием лекарственной формы, упакованной с использованием тех же систем контейнер/упаковка, что будут использованы в сериях, предназначенных для продажи (включая, при необходимости, любую вторичную упаковку и этикетку тары). В некоторых случаях меньшие системы упаковки моделируют реальную систему контейнер/упаковка, что может быть приемлемым для реализации. В таких случаях должно быть представлено доказательство подтверждения об использовании меньшей системы закупорки контейнера. Любые испытания, проведенные с ЛС без первичной упаковки или других упаковочных материалов могут быть полезной частью стрессовых испытаний лекарственной формы или рассматриваться как дополнительная информация.

#### **2.2.5. Спецификация**

Спецификация, представляет собой перечень исследований, ссылок на аналитические процедуры (методы), и предлагаемые приемлемые критерии, рассмотрены в VICH GL39 и GL40. Кроме того, спецификации продуктов распада в ЛС представлены в GL11.

Изучение стабильности включает исследование таких характеристик ЛС, которые подвержены изменениям в процессе хранения и возможно повлияют на качество, безопасность и/или эффективность. Испытания должны распространяться на физические, химические, биологические и микробиологические свойства ЛС, определяется содержание консервантов (например, антиоксидантов или противомикробных консервантов) и проверяются функциональные характеристики (например, система доставки лекарственного средства). Должны применяться валидированные методики для оценки стабильности. Необходимость повторных испытаний и их объем будут зависеть от результатов валидации.

Критерии приемлемости для показателей в течение срока хранения должны быть установлены при рассмотрении всей имеющейся информации о стабильности. Допускаются обоснованные различия в критериях приемлемости в спецификации, применяемой в течение срока хранения и в спецификации при выпуске, основанные на оценке стабильности и изменениях, наблюдаемых в процессе хранения. Любые различия между критериями приемлемости, применяемые при выпуске и в

течение срока хранения, для содержания противомикробных консервантов должны быть подтверждены эффективностью консервантов, доказанной при разработке серии с окончательно установленным составом искусственно созданных с содержанием ниже допустимого уровня антимикробного консерванта (ов) в соответствии со спецификацией срока годности. Одна исходная серия ЛС должна быть проверена на эффективность противомикробных консервантов (в дополнение к определению их содержания) в течение предложенного срока хранения, независимо от того, есть ли разница в критериях приемлемости содержания консерванта в спецификации, применяемой при выпуске и спецификации, применяемой в течение срока хранения.

#### ***2.2.6. Частота испытаний***

При долгосрочных исследованиях частота испытаний должна быть достаточной для установления характеристик стабильности ЛС. Для средств с предложенным сроком хранения минимум 12 месяцев в условиях долгосрочного испытания, как правило, испытания проводят каждые 3 месяцев в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года и затем ежегодно на протяжении всего предложенного срока хранения.

При ускоренных испытаниях, должно быть минимум 3 временные точки контроля, включая начальную и конечную точки (например, 0, 3, 6 месяцев) для рекомендованных шести месяцев хранения. Если предполагают (на основании опыта разработки), что результаты ускоренных испытаний могут приблизиться к критериям «значительного изменения», то необходимо расширить исследования путем добавления образцов в конечной точке контроля или добавления четвертой точки контроля в план исследования.

Если при ускоренных испытаниях произошли «значительные изменения» и понадобилось проводить промежуточные испытания, то рекомендуется планировать минимум 4 временные точки контроля, включая исходную и конечную (например, 0, 6, 9, 12 месяцев) за 12 месяцев испытаний.

При соответствующем обосновании могут быть применено уменьшение схемы, т. е. построение матриц или группирование, где частота тестирований уменьшается или комбинации определенных факторов не исследуется вообще.

### **2.2.7. Условия хранения**

ЛС нужно исследовать в условиях хранения (с допустимыми отклонениями), позволяющих изучить их термическую стабильность и, если необходимо, чувствительность к действию влаги или проверить возможность потери растворителя. Условия хранения и продолжительность исследований должны быть выбраны таким образом, чтобы соответствовать условиям и продолжительности хранения, поставки и последующего применения.

Исследование стабильности лекарственного средства после приготовления (создания) или растворения, при необходимости, должны проводиться, чтобы предоставить информацию для подготовки маркировки, условия хранения и период использования цельных (созданных) или растворенных продуктов. Это исследование должно проводиться на цельных (созданных) или растворённых продуктах, во время периода использования первичной серии, в рамках официальных исследований стабильности в начальной и конечной точках времени. И, если нет данных долгосрочных испытаний срока годности, перед предоставлением заявки, таким образом, 12 месяцев или последняя временная точка, когда данные будут доступны, берутся во внимание. В целом, это исследование не нужно повторять с обязательными сериями.

На момент подачи документов продолжительность долгосрочных испытаний как минимум трех исходных серий должна составлять минимум 6 месяцев, испытания должны быть продолжены в течение всего предполагаемого срока хранения. Дополнительные данные, собранные в течение периода регистрации, должны быть представлены уполномоченному органу по его запросу.

Данные, полученные при ускоренных и, если необходимо, при промежуточных испытаниях, могут быть использованы для оценки кратковременных отклонений от указанных на этикетке условий хранения (это может произойти при транспортировке).

Условия хранения ЛС при долгосрочных, ускоренных и, если необходимо, промежуточных испытаниях приведены в таблицах ниже. «Общий случай» применяется, если не применяются условия, описанные в последующих разделах. Могут применяться и другие условия хранения, если это обоснованно.

### 2.2.7.1. Общий случай

Испытание	Условия хранения	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи документов на регистрацию
Долгосрочные *	25 ° C ± 2 ° C 60%± 5% ОВ или 30 ° C ± 2 ° C 65%± 5% ОВ	6 месяцев
Промежуточные **	30 ° C ± 2 ° C 65%± 5% ОВ	6 месяцев
Ускоренные	40 ° C ± 2 ° C  75%± 5% ОВ	6 месяцев

\* данный показатель зависит только от заявителя, который принимает решение касательно того, как проводятся долгосрочные исследования стабильности при температуре  $25 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ / и относительной влажности  $60\% \pm 5\%$  или  $30 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ /и относительной влажности  $65\% \pm 5\%$ .

\*\* Если долгосрочные испытания проводятся при  $(30 \pm 2)^{\circ}\text{C}$  и  $(65 \pm 5)\% \text{ ОВ}$ , то промежуточные испытаний в этом случае не проводятся.

Если долгосрочные исследования проводились при температуре  $25 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ / и относительной влажности  $60\% \pm 5\%$  и «существенные изменения» происходят в любое время в течение 6 месяцев ускоренных испытаний, то должны проводиться дополнительно промежуточные испытания в рекомендованных условиях хранения и оцениваться по критериям значительных изменений. Первоначальная заявка должна содержать как минимум данные за 6 месяцев из 12-месячного исследования и включать данные промежуточных испытаний.

В целом «существенное изменение» для лекарственного средства определяется, как приведено ниже:



1. Изменения 5% показателей от своей первоначальной ценности, или несоответствие приемлемым критериям при использовании биологических или иммунологических методов;
2. Любая деградация (разложение) продукта, которое превышает его принятые критерии;
3. Несоответствие приемлемого критерия касательно внешнего вида, физических свойств и функциональных тестов (например, цвет, расслоение, ресуспендирование, спекание, твердость), однако, некоторые изменения физических показателей (например, смягчение свечей, плавление кремов) может возникать в ускоренных испытаниях;

и, при необходимости для лекарственной формы:

4. Несоответствие принятого критерия рН, или
5. Несоответствие принятого критерия растворения 12 дозированных единиц.

#### ***2.2.7.2. Лекарственные средства, упакованные в непроницаемые (герметичные) контейнеры***

Чувствительность к влаге или возможность потери растворителя не является критичным для ЛС, упакованного в герметичную тару, которая обеспечивает постоянную преграду для прохождения влаги или растворителя. Таким образом, испытания стабильности ЛС, упакованных в непроницаемые контейнеры, могут проводиться при любых контролируемых условиях окружающей среды или в условиях влажности окружающей среды.

#### ***2.2.7.3. Лекарственные средства, упакованные в полупроницаемые контейнеры***

Для ЛС на водной основе, упакованных в полупроницаемые контейнеры, должна оцениваться возможность потери воды дополнительно к оценке физической, химической, биологической и микробиологической стабильности. Эта оценка должна проводиться в условиях низкой относительной влажности, как описано ниже. Нужно продемонстрировать, что ЛС на водной основе, хранящиеся в полупроницаемых контейнерах, могут выдерживать условия с низкой относительной влажностью.

Могут быть разработаны и описаны другие сопоставимые подходы для неводных ЛС на основе растворителей.

Испытание	Условия хранения	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи документов на регистрацию
Долгосрочные *	25 ° С ± 2 ° С 40%± 5% ОВ или 30 ° С ± 2 ° С 35%± 5% ОВ	6 месяцев
Промежуточные **	30 ° С ± 2 ° С 65%± 5% ОВ	6 месяцев
Ускоренные	40 ° С ± 2 ° С не более чем 25% ОВ	6 месяцев

\* данный показатель зависит только от заявителя, который принимает решение касательно того, как проводятся долгосрочные исследования стабильности при температуре  $25 \pm 2$  ° С и относительной влажности  $40\% \pm 5\%$  или  $30 \pm 2$  ° С и относительной влажности  $35\% \pm 5\%$ .

\*\* Если  $30 \pm 2$  ° С и  $35\% \pm 5\%$  относительная влажность при проведении долгосрочных испытаний, тогда не нужно проводить промежуточные испытания.

При проведении долгосрочных испытаний, при температуре  $25 \pm 2$  ° С и относительной влажности  $40\% \pm 5\%$ , должны проводиться дополнительные промежуточные испытания, как описано в общем случае, чтобы оценить влияние температуры  $30$  ° С; если значительное изменение, включает в себя не только потерю воды, и, происходит на протяжении 6 месяцев исследований при ускоренных испытаниях предполагаемого срока хранения. Значительные изменения только потери воды при ускоренных испытаниях не требуют промежуточных исследований. Тем не менее, предоставленные данные должны продемонстрировать, что лекарственное средство не будет иметь значительных потерь воды в течение предлагаемого срока годности при хранении при  $25$  ° С и соответственно относительной влажности  $40\%$ .

Потеря 5% воды от ее начального объёма считается значительным изменением для ЛС, упакованного в полупроницаемый контейнер хранящегося 3 месяца при температуре 40°С и относительной влажности не более 25%. Тем не менее, для маленьких контейнеров (1 мл или менее) или контейнеров, содержащих лекарственное средство в дозах на один прием, потеря 5% воды при хранении 3 месяца при температуре 40°С и относительной влажности не более 25% ОВ, могут быть допустимы.

Альтернативным подходом изучения стабильности при низкой относительной влажности, как рекомендовано в таблице (для долгосрочных или ускоренных исследований), является изучение стабильности при более высокой относительной влажности и определение путем расчетов потери воды при низкой влажности путём расчётов. Этого можно достичь путем экспериментального определения коэффициента проницаемости системы контейнер/укупорка, или, как описано в примере ниже, используя расчетный коэффициент потери воды при двух условиях влажности и одинаковой температуре. Коэффициент проницаемости для системы контейнер/укупорка может быть определен экспериментально с использованием сценария «худшего случая» для исследуемого ЛС (например, из ЛС с разными дозировками для исследования выбирают с наименьшей концентрацией действующего вещества).

*Пример определения потери воды:*

Для продукта в данной системе контейнер/укупорка, размера контейнера и наполнения подходит вычисление потери воды при низкой относительной влажности путём умножения потери воды, измеренной при альтернативной относительной влажности при той же температуре на коэффициент потери воды, указанный в ниже приведённой таблице. Должна быть продемонстрирована линейная зависимость потери воды в течение периода хранения при альтернативной относительной влажности.

Например, при заданной температуре, 40 ° С, рассчитана величина потери воды в условиях хранения при относительной влажности не более 25%, это потеря воды, измеренная при 75% относительной влажности умноженная на 3,0 – соответствующий коэффициент потери воды.

Альтернативная относительная влажность	Рекомендованная относительная влажность	Значение коэффициента потери воды при данной температуре

60% OB	25% RH	1,9
60% OB	40% RH	1,5
65% OB	35% RH	1,9
75% OB	25% RH	3,0

**Допускается использование коэффициентов потери воды при условиях относительной влажности не указанных в таблице.**

2.2.7.4. Лекарственные средства, предназначенные для хранения в холодильнике

Испытания	Условия хранения	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи документов на регистрацию
Долгосрочные	(5±3)°C	6 месяцев
Ускоренные	(25±2)°C 60%±5% OB	6 месяцев

Если лекарственный препарат упакован в полупроницаемый контейнер, то необходимо предоставить информацию о потере воды.

Данные, полученные при хранении лекарственного препарата в холодильнике, должны оцениваться в соответствии с разделом оценки данных данного руководства, кроме случаев, описанных ниже.

Если происходит «значительное изменение» между третьим и шестым месяцами при условиях хранения ускоренных испытаний, предполагаемый срок хранения (срок годности) должен основываться на данных реального времени, полученных при условиях хранения долгосрочных испытаний.

Если «значительное изменение» происходит в течение первых трех месяцев ускоренных испытаний, то необходимо рассмотреть воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке, например при транспортировке, переносе. Если необходимо, рассмотрение данного вопроса должно быть подкреплено дальнейшими исследованиями одной серии лекарственного препарата продолжительностью менее трех месяцев, но с проведением испытаний

чаще, чем обычно. Считается ненужным продолжать испытание стабильности лекарственного препарата в течение всех шести месяцев, если «значительное изменение» произошло в первые три месяца.

#### 2.2.7.5. ЛС, которые необходимо хранить в морозильной камере

Испытания	Условия хранения	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи документов на регистрацию
Долгосрочные	$(-20\pm 5)^{\circ}\text{C}$	6 месяцев

Для ЛС, которые необходимо хранить в морозильной камере, установление срока хранения должно основываться на данных, полученных при условиях долгосрочных испытаний. Когда отсутствуют ускоренные испытания для ЛС, которые должны храниться в морозильной камере и для оценки последствий кратковременных отклонений условий хранения от условий, указанных на этикетке исследуют одну серию в условиях повышенной температуры (например,  $(5\pm 3)^{\circ}\text{C}$  или  $(25\pm 2)^{\circ}\text{C}$ ) в течение подходящего периода.

2.2.7.6. ЛС, которые необходимо хранить при температуре ниже  $-20^{\circ}\text{C}$   
Испытания ЛС, которые необходимо хранить при температуре ниже  $-20^{\circ}\text{C}$ , нужно рассматривать в индивидуальном порядке.

#### 2.2.8. Обязательство по дальнейшему изучению стабильности

Когда доступные данные долгосрочных испытаний стабильности первичных партий не представляют информацию касательно предложенного периода повторного исследования, гарантированного во время утверждения, должно быть сделано заявление для продолжения испытания стабильности после утверждения, чтобы твердо установить период повторного испытания.

Если в регистрационном досье представлены данные долгосрочных испытаний трех промышленных серий и охватывающие предполагаемый срок хранения, то обязательство по продолжению изучения стабильности после утверждения не требуется.

Иначе, должно быть взято одно из следующих обязательств:

1. Если предоставлены данные, полученные в результате испытания стабильности минимум трех промышленных серий, то принимается обязательство продолжать долгосрочные испытания на протяжении всего предполагаемого срока хранения и продолжать ускоренные испытания длительностью 6 месяцев.
2. Если предоставлены данные, полученные в результате испытаний меньше, чем трех промышленных серий, то берется обязательство продолжать долгосрочные испытания стабильности на протяжении всего предполагаемого срока хранения и ускоренные испытания в течение 6 месяцев; провести долгосрочные испытания стабильности дополнительных промышленных серий на протяжении всего предполагаемого срока хранения (суммарное количество серий должно быть по крайней мере 3), и ускоренные испытания в течение 6 месяцев.
3. Если не предоставлены данные испытаний промышленных серий, то требуется обязательство провести долгосрочные испытания первых трех промышленных серий на протяжении всего предполагаемого срока хранения и провести ускоренные испытания этих серий.

Протокол испытания стабильности при взятии обязательств по продолжению изучения стабильности серий должен быть таким же, как и для исходных серий, если научно не обоснован другой подход.

Если для исходных серий вследствие «значительного изменения» при ускоренных испытаниях стабильности понадобилось проведение промежуточных испытаний, то испытания стабильности серий, исследуемых согласно принятому обязательству, могут быть проведены, либо в условиях промежуточных испытаний, либо ускоренных испытаний. Однако если при ускоренных испытаниях стабильности серий, подвергаемых испытаниям в соответствии с взятым обязательством, наблюдается «значительное изменение», следует также провести промежуточные исследования.

### **2.2.9. Оценка данных**

Для представления и оценки информации о стабильности должен быть использован систематизированный подход, охватывающий результаты

испытаний физических, химических и микробиологических характеристик, включая особенные характеристики для определенных лекарственных форм (например, растворение для твердых оральных лекарственных форм).

Целью исследования стабильности является установление, основываясь на анализе минимум трех серий ЛС, срока хранения и рекомендаций по хранению, которые будут указаны на этикетке, применимые для всех будущих серий ЛС, производимых при одинаковых условиях. Степень вариабельности отдельных серий должна обеспечивать уверенность в том, что будущие производственные серии будут соответствовать спецификации на протяжении срока хранения.

Если данные указывают на незначительное разложение и такую небольшую вариабельность, что очевидно, что предложенный срок хранения будет подтвержден, обычно нет необходимости в проведении статистической обработки данных, что оправдано достаточностью информации.

При подходе к анализу данных количественных, если ожидается изменение количественных характеристик во времени, то приемлем подход, который состоит в определении времени, по истечении которого усредненная кривая разложения (при доверительной вероятности 95%) пересекается с допустимым критерием. Если анализ показывает, что вариабельность от серии к серии невелика, полезно объединить данные для одной общей оценки. Это может быть сделано, во-первых, путем соответствующей статистической обработки (например, значения  $p$  для уровня значимости отбраковки выше 0,25) наклонов линий регрессий и точек их пересечения с нулевой отметкой для отдельных серий. Если нецелесообразно объединять данные для нескольких серий, то общий срок хранения будет зависеть от минимального времени, в течение которого предполагается, что характеристики серии будут оставаться в рамках критерия 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 и объединенных данных для

серий (если целесообразно), для построения прямой или кривой разложения следует применять статистические методы.

Может быть проведена ограниченная экстраполяция данных, полученных при долгосрочных испытаниях, за пределы наблюдаемого диапазона в целях увеличения срока хранения, если это обосновано. Это обоснование должно базироваться на том, что известно о механизме разложения, о результатах ускоренных испытаний, о пригодности математической модели, о размере серии, о наличии подтверждающих данных и т.д. кроме этого, эта экстраполяция предполагает, что такая же зависимость разложения будет и далее сохраняться за рамками наблюдаемых данных.

Любая оценка должна охватывать не только количественное определение, но и уровни содержания продуктов разложения, а также другие подходящие характеристики. При необходимости, следует обратить внимание на рассмотрении адекватности баланса массы и различной стабильности и снижению производительности.

#### ***2.2.10. Указания по маркировке***

Указания по хранению должны быть установлены на основании оценки стабильности ЛС и отображены на этикетке в соответствии с национальными/региональными требованиями. Указания должны основываться на оценке стабильности ЛС. Если необходимо, то должны быть указаны специальные требования, особенно для ЛС, которые нельзя замораживать. Нельзя использовать такие термины, как «условия окружающей среды» или «комнатная температура».

Должна быть прямая связь между указаниями по хранению на этикетке и исследованной стабильностью ЛС. Срок хранения должен быть указан на этикетке контейнера.

### **3. ГЛОССАРИЙ (СЛОВАРЬ УЗКОСПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ТЕРМИНОВ) (термины и определения)**

Следующие определения представлены для облегчения толкования руководства.

#### **Ускоренные испытания (исследования):**

Исследования, направленные на увеличение скорости химического разложения или провоцирования физических изменений лекарственного вещества или лекарственного средства, посредством создания особо неблагоприятных условий хранения, которые являются частью официальных исследований стабильности. Данные этих исследований, в



дополнение к результатам долгосрочных испытаний стабильности, могут быть использованы для оценки более отдалённых химических при условиях неускоренных испытаний, а также для оценки влияния кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке, которые могут возникнуть при транспортировке. Результаты исследования при ускоренных испытаниях не всегда позволяют прогнозировать физические изменения.

### **Группирование**

Составление плана исследования стабильности таким образом, что в любой момент времени испытывают образцы только с крайними значениями показателей в ряду, например, силы действия, размер упаковки. План предполагает, что стабильность образцов с промежуточными значениями показателей в ряду отождествляется со стабильностью образцов с крайними значениями. Если испытание должно быть проведено для препарата с различной силой действия, то группирование может быть, в частности, применимо, если изменение силы действия не связано с изменением состава (например, для ряда таблеток различной массы, изготовленных из одного и того же основного гранулята, или для ряда капсул с оболочками разных размеров, содержимое которых имеет один и тот же состав, но разную массу). Группирование может быть применимо к контейнерам разных размеров и с разным наполнением при одинаковой контейнер/укупорочной системе.

### **Климатические зоны:**

В мире различают четыре зоны, которые отличаются по своим характеристикам, преобладающими климатическими условиями на протяжении года. Данная информация основана на концепции, описанной В. Гримм (Лекарственные средства, произведены в Германии, 28:196-202, 1985 и 29:39-47, 1986).

### **Серии, подвергаемые испытаниям стабильности в соответствии с обязательством**

Промышленные серии ФС или ЛС, испытания, стабильности которых начаты или окончены после регистрации в соответствии с обязательством.

### **Система контейнер/укупорка**

Совокупность упаковочных компонентов, которые содержат лекарственное средство и обеспечивают его защиту. Система включает первичную упаковку и компоненты вторичной, если эта упаковка предназначена для обеспечения дополнительной защиты ЛС. Термин «система контейнер/укупорка» эквивалентен «система упаковки».

**Лекарственная форма:**

Форма готового лекарственного средства, например, таблетки, капсулы, раствор, которая содержит лекарственное вещество (ФС), как правило, но не обязательно в сочетании с наполнителями.

**Лекарственное средство (конечный продукт):**

Лекарственная форма в конечной непосредственной упаковке, предназначенная для реализации.

**Фармацевтическая субстанция (Лекарственное вещество):**

Несформированное лекарственное вещество, которое впоследствии может приобрести форму с наполнителями для получения лекарственной формы.

**Вспомогательные вещества (наполнители):**

Любые средства, кроме лекарственного вещества в лекарственной форме.

**Срок годности:**

Дата, проставленная на маркировке контейнера лекарственного средства, указывающая время, до которого предполагается сохранение серийной утверждённой спецификации, при соблюдении надлежащих условий хранения, и по истечении которой его нельзя использовать.

**Официальные испытания стабильности:**

Долгосрочные и ускоренные (и промежуточные) испытания, исходной и / или обязательной серии, согласно установленной протоколом стабильности для определения или подтверждения периода повторного исследования лекарственного вещества или срока годности лекарственного средства.

**Непроницаемые контейнеры:**

Контейнеры, которые препятствуют проникновению газов или растворителей, например, герметичные алюминиевые трубы для полутвердых веществ, герметичные стеклянные ампулы для растворов.

**Промежуточные испытания:**

Исследования, проводимые при 30 ° С и относительной влажности 65% и предназначенные для умеренного повышения скорости химического разложения или физических изменений ФС или лекарственного средства, предназначенных для хранения длительное время при 25 ° С.

**Долгосрочные испытания:**

Испытания стабильности в рамках рекомендуемых условий хранения для периода повторного исследования или предложенного (или утверждённого), согласно маркировке, срока годности.

**Баланс масс:**

Процесс суммирования массы при количественном определении и массы продуктов разложения для того чтобы оценить насколько близка сумма к 100% от исходного значения, с учетом разницы допустимой аналитической ошибки.

#### **Построение матриц:**

Разработка плана исследования стабильности таким образом, что только выбранная часть общего количества образцов анализируется в определенный момент времени для всех комбинаций факторов. В последующие точки контроля следует испытывать другие части образцов из общего количества для всех комбинаций факторов. План предполагает, что стабильность испытанных образцов отождествляется со стабильностью всех образцов в данный момент времени. Должны быть выявлены различия в образцах для одного и того же ЛС, например, различия, охватывающие разные серии, разную силу действия, разный размер одинакового типа контейнеров и укупорочных элементов и, возможно, в определенных случаях системы контейнер/укупорка.

#### **Средняя кинетическая температура:**

Единая производная температура, которая, поддерживается более определенного периода времени, дает те же тепловые показатели ФС или лекарственного средства, как бы перенесла диапазон температур выше и ниже, эквивалентные определенному периоду времени. Средняя кинетическая температура выше, чем среднеарифметическая и высчитывается по уравнению Аррениуса.

При установлении средней кинетической температуры в течение определенного периода, может быть использована формула J.D. Haynes (J.Pharm. Sci., 60:927-929, 1971).

#### **Новый молекулярный объект (новое лекарственное вещество):**

Активное фармацевтическое вещество, которое ранее не содержалось в каком либо лекарственном препарате, зарегистрированное в национальном или региональном органе. Новая соль, сложный эфир или не ковалентное производное, полученное от одобренного лекарственного вещества, считается новым молекулярным объектом (соединением) для проведения исследований на стабильность, в соответствии с настоящим руководством.

#### **Опытно-промышленная серия:**

Серия ФС или ЛС, которая произведена согласно методике, полностью соответствующей и смоделированной к условиям полномасштабного серийного производства. Для твердых пероральных лекарственных форм, в пилотных масштабах, опытная серия обычно составляет как минимум одну десятую от объема полной производственной серии.

**Исходная (первичная) серия:**

Серия ФС или ЛС, используемая в изучении стабильности для установления периода повторного исследования или срока хранения, данные о стабильности которой представлены в регистрационном досье. Исходная серия для ФС должна быть по крайней мере опытно-промышленной серией. Для ЛС две или три серии должны быть хотя бы опытно-промышленного масштаба, третья серия – может быть меньше при условии ее репрезентативности в отношении критических стадий производства. Исходные серии могут быть и промышленными.

**Промышленная (производственная) серия:**

Серия ФС или ЛС, изготовленные в масштабах производства с использованием производственного оборудования в производственном объекте, как указано в регистрационном досье.

**Дата повторного исследования:**

Дата, по истечении которой образцы лекарственного вещества должны быть исследованы, чтобы гарантировать, что материал по-прежнему соответствует спецификации и таким образом является пригодным для использования в производстве данного лекарственного средства.

**Период повторного исследования:**

Период времени, в течение которого ФС, как ожидается, остаётся в пределах своей спецификации и, следовательно, может быть использована в производстве данного лекарственного средства, при условии, что ФС хранилось в определенных условиях. По истечении данного периода, серия ФС, предназначенная для использования в производстве лекарственного средства должна быть повторно исследована на соответствие спецификации, а затем немедленно использована. Серия ФС может быть повторно исследована несколько раз, и разная часть серии используется после повторного исследования до тех пор, пока она соответствует спецификации. Для большинства биотехнологических / биологических веществ, которые характеризуются своей нестабильностью, более целесообразно установить срок годности, чем период повторного исследования. То же касается и некоторых антибиотиков.

**Полу-проницаемые контейнеры:**

Контейнеры, которые позволяют прохождению растворителя, как правило, воде, предотвращая потерю растворяемого вещества. Механизм транспорта растворителя происходит путем абсорбции (поглощения) на

поверхности одного контейнера, путём диффузии через объем материала контейнера, и десорбции с другой поверхности. Транспорт обусловлен частичным градиентом давления. Примеры полупроницаемых контейнеров представляют собой пластиковые мешки и полужесткие, полиэтиленовые мешочки низкой плотности (LDPE) для больших объемов парентеральных (LVPs), и LDPE ампулы, бутылки и флаконы.

**Срок хранения** (также относится к дате истечения периода срока годности):

Дата, проставленная на маркировке контейнера и указывающая время, до наступления которого предполагается сохранение у серии соответствия утверждённой спецификации срока годности.

### **Спецификация**

См. VICHGL39 и GL40.

### **Спецификация – релиз (выпуск):**

Сочетание физических, химических, биологических и микробиологических исследований и принятие критериев, которые определяют пригодность лекарственного средства в момент его выпуска.

### **Спецификация - Срок хранения:**

Сочетание физических, химических, биологических и микробиологических исследований и принятие критериев, которые определяют пригодность лекарственного вещества на протяжении всего периода повторного исследования, или то, что лекарственное средство должно отвечать всем требованиям на протяжении его срока годности.

### **Приемлемые (толерантные) условия хранения:**

Приемлемое колебание температуры и относительной влажности помещений для проведения официальных исследований стабильности. Оборудование должно быть способно, контролировать условия хранения в пределах, определенных в данном руководстве. Фактическая температура и влажность (при управлении или контроле) должны проверяться (мониторить) в течение хранения стабильности. Краткосрочные открытия двери хранилища принимается как неизбежность. Влияние отклонений из-за отказа оборудования должны быть рассмотрены и о них сообщено, данный факт имеет влияние на стабильность результатов. Отклонения, которые превышают установленные приемлемые рамки длительностью более чем 24 часа, должны быть описаны в отчете об исследовании и показан результат их влияния.

### **Стрессовые испытания (ФС):**

Исследования, проведенные с целью определения характеристик внутренней стабильности ФС. Такие испытания являются составной частью стратегии разработки и обычно проводятся при более неблагоприятных условиях, чем при ускоренных испытаниях.

**Стрессовые испытания** (ЛС – готовый препарат):

Исследования, проведенные для оценки влияния ухудшенных условий на лекарственное средство. Они включают исследование свето устойчивости (фотостабильности) (см. VICH GL5) и специальные исследования для определения препаратов (например, дозированных ингаляторов, кремов, эмульсий, препаратов жидких лекарственных форм, требующих холодильного хранения).

**Сопутствующие данные:**

Данные, которые не получены в результате официальных исследований стабильности, и которые дополнительно подтверждают аналитические методики, предложенный период повторного исследования или срок условия хранения на маркировке. Такие данные включают (1) Данные по стабильности на ранних синтетических циклах серии или лекарственного вещества, мелко масштабные серии материалов, исследование состава, которые не предлагается для маркетинга, соответствующие составы и продукты, представленные в контейнерах и закупоренных иначе, чем предложено для продажи; (2 ) информация о результатах испытаний контейнеров, и (3) другие научные обоснования.

#### **4. ССЫЛКИ(список литературы)**

VICH GL4 Испытание стабильности новых ветеринарных лекарственных форм

VICH GL5 Исследование свето устойчивости (фотостабильности) новых ветеринарных лекарственных субстанций и лекарственных препаратов

VICH GL8 Исследование стабильности лекарственных премиксов

VICH GL10 Примеси для новых ветеринарных лекарственных веществ

VICH GL11 Примеси для новых ветеринарных лекарственных препаратов

VICHGL17 Исследование стабильности биотехнологических/биологических ветеринарных лекарственных препаратов

VICH GL39 Спецификации: методы исследований и приемлемые критерии для новых ветеринарных лекарственных субстанций и новых лекарственных средств: Химические вещества (субстанции)

VICH GL40 Спецификации: методы исследований и приемлемые критерии для новых биотехнологических / биологических ветеринарных лекарственных средств