

Сравнение подходов к изучению стабильности лекарственных средств в рамках национальной процедуры в России и Евразийском экономическом союзе

А. И. Беланова*, Е. Л. Ковалева, Л. И. Митькина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Изучение стабильности лекарственных средств позволяет получить необходимые данные о влиянии на их качество таких факторов, как температура, свет, влажность и др. На основании полученных результатов осуществляется выбор подходящей первичной и вторичной упаковки, определяются условия хранения и устанавливается срок годности. Цель работы — сравнительный анализ требований к изучению стабильности лекарственных средств, действующих в настоящее время в сфере обращения лекарственных средств на территории Российской Федерации и Евразийского экономического союза. Анализ проведен в отношении стабильности лекарственных средств синтетического происхождения. В работе описана динамика изменений подходов к изучению стабильности лекарственных средств в Российской Федерации. Отмечены основные отличия требований к изучению стабильности лекарственных средств согласно Государственной фармакопее Российской Федерации XIII и XIV изданий и нормативным документам Евразийского экономического союза. Проведенный анализ показал, что в Российской Федерации отсутствуют нормативные документы, устанавливающие конкретные требования к изучению стабильности при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство. Так, в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания не отражено, в каком объеме должно быть проведено изучение стабильности при замене производителя фармацевтической субстанции или введении новой производственной площадки, на которой планируется производство лекарственного средства. При этом в нормативных документах Евразийского экономического союза указаны необходимые требования по изучению стабильности для каждого вида из наиболее часто вносимых в регистрационное досье изменений. Для решения данного вопроса необходимо дальнейшее приведение нормативных документов Российской Федерации в соответствие с требованиями Евразийского экономического союза.

Ключевые слова: стабильность лекарственных средств; срок годности лекарственного препарата; дата переконтроля; период до проведения повторных испытаний; климатическая зона; ускоренное изучение стабильности; активная фармацевтическая субстанция

Для цитирования: Беланова АИ, Ковалева ЕЛ, Митькина ЛИ. Сравнение подходов к изучению стабильности лекарственных средств в рамках национальной процедуры в России и Евразийском экономическом союзе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(1):16–23. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-16-23>

* Контактное лицо: Беланова Алла Ивановна; belanova@expmed.ru

Comparison of Approaches to Stability Testing of Medicines in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union

A. I. Belanova*, E. L. Kovaleva, L. I. Mit'kina

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Stability testing gives necessary data on the effect of such factors as temperature, light, humidity, etc. on the medicinal product quality. The results of these studies help to select suitable primary and secondary packaging and to determine storage conditions and shelf life for the product. The aim of this study was to compare current requirements for stability testing of medicinal products in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union (EAEU). The study covered stability testing of small-molecule medicines. The paper describes evolution of approaches to stability testing in the Russian Federation. It summarises the main differences in basic requirements for stability testing as stipulated in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (Ph. Rus.) XIII edition, Ph. Rus. XIV edition, and EAEU regulations. The study demonstrated that the Russian Federation lacks regulations containing specific requirements for stability testing performed to support variations to marketing authorisation documentation. The Ph. Rus. XIV edition does not specify the extent of stability testing to be performed after switching to another manufacturer of the active ingredient or introduction into operation of a new manufacturing site where the medicinal product will be produced. At the same time, the EAEU regulatory documents contain requirements for stability testing for each type of the most frequent variations to marketing authorisation documentation. The study demonstrated the continuing relevance of bringing the Russian regulations on stability testing in line with those of the EAEU.

Key words: stability of medicinal products; shelf life of a medicinal product; retest date; retest period; climatic zone; accelerated stability studies; active pharmaceutical ingredient

For citation: Belanova AI, Kovaleva EL, Mit'kina LI. Comparison of approaches to stability testing of medicines in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(1):16–23. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-16-23>

* Corresponding author: Alla I. Belanova; belanova@expmed.ru

Правила изучения стабильности лекарственных средств (ЛС), действовавшие до настоящего времени в Российской Федерации (с 1973 по 2019 г.), существенно отличались от требований в данной области, принятых в зарубежной практике (рекомендации Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)¹, руководств Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)² и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)³) [1–3]. Отличия в требованиях к изучению стабильности ЛС усложняли выход на российский рынок зарубежных ЛС и отечественных лекарственных препаратов (ЛП) — в другие страны [4, 5]. На значительные отличия российских подходов к программе исследования стабильности от зарубежных требований неоднократно указывали специалисты, работающие в сфере обращения ЛС, в публикациях по данной тематике [1, 4–7]. В настоящее время происходит формирование единого рынка обращения ЛС в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС). При этом обращение ЛП, зарегистрированных по национальной процедуре, будет продолжено до 31 декабря 2025 г. согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78⁴. В связи с созданием единого рынка ЕАЭС анализ различий между требованиями, принятыми в Российской Федерации и в ЕАЭС, является актуальной задачей.

Цель работы — сравнительный анализ требований к изучению стабильности лекарственных средств, действующих в настоящее время в сфере обращения лекарственных средств на территории Российской Федерации и Евразийского экономического союза.

НАЦИОНАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ИЗУЧЕНИЮ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Согласно ОСТ 42-2-72 под термином «срок годности ЛС» понималось время, в течение которого

ЛС должны были полностью удовлетворять всем требованиям фармакопейной статьи⁵. Срок годности на ЛП устанавливался независимо от сроков годности действующего вещества (фармацевтической субстанции). При этом для производства/изготовления ЛП допускалось использовать только те фармацевтические субстанции, установленный срок годности которых истек не более чем на 20% (для фармацевтических субстанций со сроком годности до 3 лет) или не более чем на 30% (для фармацевтических субстанций со сроком годности свыше 3 лет)⁶. Изучение стабильности ЛП проводилось на сериях, полученных из разных серий фармацевтических субстанций, одна из которых должна была быть с истекающим сроком годности⁷. Работы по определению срока годности начинались на лабораторных или опытно-лабораторных образцах не менее чем за 6 мес. до момента передачи ЛС на клинические испытания⁸. Изучение стабильности ЛС проводилось с целью установить влияние внешних факторов (влаги, кислород, углерода диоксид, температура, свет) на химические и физические свойства ЛС в течение заданного периода времени при определенных условиях хранения⁹. На основании полученных результатов устанавливались требования к материалу первичной и вторичной упаковки, герметичности, условиям хранения [5]. Затем изучение стабильности ЛС в выбранных условиях хранения и упаковке продолжалось с целью определения первоначального срока годности¹⁰.

Для фармацевтических субстанций с установленным химическим строением и ЛП, содержащих такие субстанции в качестве действующих веществ, разрешалось определение первоначального срока годности проводить методом «ускоренного старения»¹¹. Применение данного метода не распространялось на растительное сырье, полипептиды, белковые, эндокринные и другие препараты биологического происхождения, не имеющие установленного состава или содержащие компоненты с неустановленной химической структурой. Срок годности, установленный с помощью метода «ускоренного старения», в общем случае не должен был превышать 3 лет [5]. Метод основан на правиле Вант-Гоффа о 2–4-кратном росте скоростей

¹ Q1A (R2). Stability testing of new drug substances and products. ICH harmonised tripartite guideline. 2003.

² European Medicines Agency. Guideline on stability testing: Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWP/122/02, Rev.1 corr.

³ Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO technical report series, No. 953, Annex 2. 2009.

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 23 декабря 2020 г. № 128 «О внесении изменений в Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78».

⁵ ОСТ 42-2-72. Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности. М.; 1973.

⁶ Там же.

⁷ Инструкция по проведению работ по изучению устойчивости лекарственных средств-субстанций к воздействию влаги и других химически активных компонентов воздуха (И 64-15-77). М.; 1977.

⁸ ОСТ 42-2-72. Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности. М.; 1973.

⁹ Инструкция по проведению работ по изучению устойчивости лекарственных средств-субстанций к воздействию влаги и других химически активных компонентов воздуха (И 64-15-77). М.; 1977.

¹⁰ ОСТ 42-2-72. Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности. М.; 1973.

¹¹ Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре (И-42-2-82). М.: ЦБНТИмедпром, 1983.

химических реакций при увеличении температуры на 10 °С, при этом зависимость, связывающая срок годности C при температуре хранения t_{xp} с экспериментальным сроком годности C_3 при повышенной температуре экспериментального хранения t_3 , определялась по формуле:

$$C = C_3 \times A^{\frac{t_3 - t_{xp}}{10}}, \quad (1)$$

где A — температурный коэффициент скорости химической реакции — был принят равным 2.

Инструкция¹² не исключала использование в отдельных случаях экспериментально определенных уточненных значений коэффициента A [1], а также прогнозирования сроков годности ЛС на основании более строгих зависимостей, например уравнения Аррениуса.

В 2008 г. была введена в действие Государственная фармакопея Российской Федерации XII изд. (ГФ РФ XII), в которую впервые была включена общая фармакопейная статья (ОФС) «Сроки годности лекарственных средств» (ОФС 42-0075-07). Согласно требованиям ОФС 42-0075-07 были сняты ограничения по остаточному сроку годности фармацевтической субстанции, используемой для изготовления ЛП, было добавлено указание о минимальном первоначальном сроке годности, который, как правило, должен быть не менее 2 лет, и рекомендация, ограничивающая установление срока годности свыше 5 лет (даже если результаты изучения стабильности позволяли это сделать)¹³. Наряду с ОФС 42-0075-07 продолжала действовать и инструкция¹⁴ по применению метода «ускоренного старения» [8].

В Государственную фармакопею Российской Федерации XIII изд. (ГФ РФ XIII) были включены обновленная и дополненная ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств» и вводимая впервые ОФС.1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств». В ОФС.1.1.0009.15 были определены такие понятия, как стабильность, долгосрочные испытания стабильности, испытания стабильности методом «ускоренного старения», стресс-исследования; добавлены методы, основанные на принятых в международной практике подходах к изучению стабильности ЛС¹⁵: метод крайних вариантов, матричный метод и экстраполяция данных, полученных

по результатам долгосрочного хранения; приведены рекомендации относительно исследований стабильности ЛП после вскрытия первичной многодозовой упаковки, стерильных ЛП после восстановления, проведения стресс-исследований и изучения фотостабильности [9]. Эти же методы исследования стабильности более подробно описаны в Руководстве по экспертизе лекарственных средств¹⁶, в котором также приведены примеры оформления протоколов изучения стабильности.

Следует отметить, что согласно ОФС.1.1.0009.15 температурный коэффициент скорости химических реакций A (формула (1)) был изменен¹⁷ и принят равным 2,5. Изменение значения температурного коэффициента скорости химических реакций A при хранении ЛС в течение 6 мес. при 40 °С для установления срока годности 2 года было введено на переходный период до введения в действие требований, согласованных с международными¹⁸.

СРАВНЕНИЕ И ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТРЕБОВАНИЙ ГФ РФ XIV И ГФ РФ XIII К ИЗУЧЕНИЮ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

С вступлением в действие Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ XIV) подходы к изучению стабильности ЛС претерпевают ряд существенных изменений. Так, в ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств», разработанной взамен ОФС.1.1.0009.15, введены термины и подходы, соответствующие международным руководствам¹⁹ ICH и ЕМА: новая фармацевтическая субстанция (фармацевтическая субстанция, содержащая новую молекулу химического вещества, которое ранее не было включено в состав какого-либо зарегистрированного ЛП)²⁰; существующая фармацевтическая субстанция (фармацевтическая субстанция, которая была разрешена к применению в составе соответствующего ЛП, зарегистрированного в установленном порядке); стабильная фармацевтическая субстанция (фармацевтическая субстанция считается стабильной, если соответствует требованиям спецификации при хранении при температуре 25 °С и относительной влажности (ОВ) 60% или при температуре 30 °С и ОВ 60% (65%) в течение 2 лет, а также

¹² Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре (И-42-2-82). М.: ЦБНТИмедпром, 1983.

¹³ Государственная фармакопея Российской Федерации. XII изд. Ч. 1. М.; 2008.

¹⁴ Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре (И-42-2-82). М.: ЦБНТИмедпром, 1983.

¹⁵ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1–3. М.; 2015.

¹⁶ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. III. М.: Гриф и К; 2014.

¹⁷ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. III. М.: Гриф и К; 2014.

Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1–3. М.; 2015.

¹⁸ Q1A (R2). Stability testing of new drug substances and products. ICH harmonised tripartite guideline. 2003.

European Medicines Agency. Guideline on stability testing: Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWP/122/02, Rev.1 corr.

¹⁹ Там же.

²⁰ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 «Об утверждении требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций».

при температуре 40 °С и ОВ 75% при хранении в течение 6 мес.)²¹; период до проведения повторных испытаний стабильных фармацевтических субстанций (период времени до проведения повторных испытаний, в течение которого стабильная фармацевтическая субстанция соответствует спецификации качества и пригодна для производства ЛП при надлежащих условиях ее хранения)²². Также даны определения понятиям промышленной серии (серия фармацевтической субстанции или ЛП промышленного масштаба, произведенная в производственном помещении с использованием производственного оборудования таким образом, как указано в регистрационном досье) и опытно-промышленной серии (серия фармацевтической субстанции или ЛП, произведенная на промышленном оборудовании в соответствии с технологией (или посредством ее моделирования), используемой при полномасштабном серийном производстве). Предусмотрена возможность двух видов спецификаций качества ЛС (на выпуск и на срок годности). Введено понятие значительных изменений в процессе изучения стабильности фармацевтической субстанции и ЛП. Отмечена необходимость выбора условий проведения долгосрочных испытаний с учетом климатических зон в зависимости от региона, в котором предполагается реализация, хранение и применение ЛС [10]. Согласно классификации²³ в Российской Федерации рекомендованными условиями для проведения долгосрочных испытаний стабильности ЛС являются температура (25 ± 2) °С и ОВ (60 ± 5)%, характерные для II климатической зоны (субтропический или средиземноморский климат).

Кроме этого, были изменены базовые принципы проведения исследований стабильности ЛС с целью гармонизации требований российских и международных нормативных документов²⁴. Предусмотрена возможность предоставления неполных данных по изучению стабильности, полученных в ходе долгосрочных испытаний, подтверждающих лишь часть предполагаемого срока годности ЛС, при этом должны быть представлены данные ускоренных и, при необходимости, промежуточных испытаний. Продолжительность испытаний для первоначального установления срока годности определяется в зависимости от выбора лекарственной формы ЛП и стабильности фармацевтической субстанции.

Следует отметить, что существенным отличием требований ГФ РФ XIV к изучению стабильности ЛС по сравнению с требованиями ГФ РФ XIII стала невозможность использования метода «уско-

ренного старения» как самостоятельного метода для установления срока годности ЛС. Согласно ОФС.1.1.0009.18 ускоренные испытания проводятся только в дополнение к долгосрочным испытаниям стабильности, и полученные результаты могут быть использованы для оценки возможных краткосрочных отклонений от заявленных условий хранения [11].

Изменились требования к выбору серий для изучения стабильности. Если в рамках изучения стабильности согласно ГФ РФ XIII требовалось предоставление данных, полученных на образцах ЛС не менее трех серий, произведенных в условиях лабораторного или опытно-промышленного регламента, то согласно требованиям ГФ РФ XIV количество серий, необходимых для изучения стабильности, в ряде случаев может быть менее трех. Должны использоваться промышленные и опытно-промышленные серии, а результаты исследования стабильности лабораторных серий могут быть применены только в качестве вспомогательной информации. Изменились требования к периодичности проводимых испытаний после второго года хранения ЛС. В соответствии с требованиями ГФ РФ XIII ежегодный интервал получения аналитических данных при изучении стабильности допуская только после третьего года хранения, а согласно требованиям ГФ РФ XIV ежегодный интервал может быть введен начиная с третьего года хранения.

Для стабильной фармацевтической субстанции вместо срока годности устанавливается период до проведения повторных испытаний²⁵ (дата переконтроля). Таким образом, если согласно ОСТ 42-2-72 для производства ЛП допускалось использовать фармацевтические субстанции с ограниченным остаточным сроком годности, по требованиям ГФ РФ XII была предусмотрена возможность для производства ЛП использовать фармацевтическую субстанцию в течение всего срока ее годности, то в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV стабильная фармацевтическая субстанция после даты переконтроля может быть использована для производства ЛП до тех пор, пока качество фармацевтической субстанции продолжает соответствовать спецификации. Срок годности согласно ГФ РФ XIV устанавливается для малоустойчивой фармацевтической субстанции или ЛП. Однако в настоящее время подходы, декларируемые ГФ РФ XIV в отношении установления периода до проведения повторных испытаний стабильных фармацевтических субстанций вместо срока годности, противоречат Федеральному закону Российской

²¹ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 «Об утверждении требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций».

²² Там же.

²³ Там же.

²⁴ Q1A (R2). Stability testing of new drug substances and products. ICH harmonised tripartite guideline. 2003.

European Medicines Agency. Guideline on stability testing: Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWP/122/02, Rev.1 corr.

²⁵ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1–4. М.; 2018.

Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (гл. 6, ст. 18, 33 и 34) (Федеральный закон № 61-ФЗ), согласно которому в отношении фармацевтических субстанций, произведенных для реализации, и фармацевтических субстанций, входящих в состав ЛП и вносимых в государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС), должен устанавливаться срок годности. Таким образом, для приведения в соответствие российских требований с международными необходимо внесение поправок в Федеральный закон № 61-ФЗ и соответствующие Приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время в рамках национальной процедуры регистрации действующими нормативными документами, регламентирующими требования к изучению стабильности и установлению сроков годности фармацевтических субстанций синтетического, минерального и растительного происхождения и соответствующих ЛП на их основе, а также гомеопатических ЛС являются ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» и ОФС.1.1.0010.18 «Хранение лекарственных средств» ГФ РФ XIV, введенные взамен соответствующих статей ГФ РФ XIII. ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств» и ОФС.1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств» ГФ РФ XIII продолжают действовать для ЛС, заявления о государственной регистрации которых представлены в Минздрав России до введения ОФС ГФ РФ XIV согласно Приказу²⁶.

Сравнительный анализ требований к изучению стабильности ЛС позволяет сформулировать следующие основные отличия ГФ РФ XIV от ГФ РФ XIII (табл. 1):

- возможность предоставления неполных данных, подтверждающих часть предполагаемого срока годности при регистрации ЛП;
- отказ от использования метода «ускоренного старения» как самостоятельного метода для установления срока годности ЛС;
- сокращение количества серий для изучения стабильности и при этом необходимость использования опытно-промышленных и/или промышленных серий, в то время как согласно ГФ РФ XIII для изучения стабильности отбирались образцы ЛС, специально произведенные по условиям лабораторного или опытно-промышленного регламента;
- установление периода до проведения повторных испытаний стабильных фармацевтических

субстанций, по истечении которого стабильную фармацевтическую субстанцию повторно анализируют на соответствие спецификации с тем, чтобы незамедлительно использовать для производства ЛП;

- указания к исследованию стабильности ЛП, упакованных в полупроницаемую упаковку: долгосрочные испытания проводят при ОВ 40%, промежуточные — при ОВ 35% и ускоренные — при ОВ 25%.

СРАВНЕНИЕ ТРЕБОВАНИЙ К ИЗУЧЕНИЮ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗЛОЖЕННЫХ В ГФ РФ XIV И ПРИНЯТЫХ В ЕАЭС

В ЕАЭС изучение стабильности фармацевтических субстанций синтетического происхождения и соответствующих ЛП должно проводиться в соответствии с Требованиями к исследованию стабильности ЛП и фармацевтических субстанций (Требования ЕАЭС)²⁷, которые соответствуют международным стандартам (руководства ICH и ЕМА)²⁸.

Подходы к изучению стабильности ЛС, принятые в Требованиях ЕАЭС, имеют общие принципы с требованиями ГФ РФ XIV в отношении программы исследования стабильности, выбору серий, периодичности испытаний и установлению срока годности или периода до проведения повторных испытаний стабильных фармацевтических субстанций, однако в Требованиях ЕАЭС эти принципы и оценка данных по стабильности описаны более детально. Кроме того, в Требованиях ЕАЭС, в отличие от ГФ РФ XIV, указан порядок изучения стабильности ЛП в случае внесения изменений в материалы регистрационного досье с подробным описанием, в каких случаях должно быть проведено дополнительное исследование стабильности после регистрации ЛП и в каком объеме следует представлять данные по изучению стабильности фармацевтических субстанций и ЛП. Так, например, в Требованиях ЕАЭС рассмотрены изменения, касающиеся замены или добавления новой производственной площадки для части или всех процессов производства готового препарата; изменение процесса производства ЛП: существенные изменения в процессе производства, которые могут повлиять на безопасность, качество или эффективность ЛП; применение нестандартного метода конечной стерилизации; внесение изменений в состав ЛП; качественные или количественные изменения одного или более вспомогательных веществ, которые

²⁶ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. № 748 «О признании не действующими на территории Российской Федерации приказа Минздрава СССР от 8 апреля 1991 г. № 99 «О введении в действие фармакопейной статьи «Физико-химические, химические, физические и иммунохимические методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов» и Государственных фармакопей СССР X и XI изданий».

²⁷ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 «Об утверждении требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций».

²⁸ Q1A (R2). Stability testing of new drug substances and products. ICH harmonised tripartite guideline. 2003. European Medicines Agency. Guideline on stability testing: Stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWP/122/02, rev.1 corr.

Таблица 1. Сравнение требований к изучению стабильности лекарственных средств в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС)

Table 1. Comparison of requirements to stability testing of medicines in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union

ГФ РФ XIII / Ph. Rus. XIII	ГФ РФ XIV / Ph. Rus. XIV	ЕАЭС / EAEU
<p>Должен быть подтвержден весь заявленный срок годности ЛС при верхней температуре заявленного режима хранения The whole period of the stated shelf life has to be confirmed at the upper limit of the recommended storage temperature range</p>	<p>Для установления первичного срока годности допускается предоставлять неполные данные, подтверждающие часть предполагаемого срока годности: - долгосрочные (25 °C / 60% ОВ), - ускоренные (40 °C / 75% ОВ), - и, если необходимо, промежуточные (30 °C / 65% ОВ) Preliminary shelf life may be established based on incomplete data supporting part of the estimated shelf life: - long-term (25 °C / 60% RH), - accelerated (40 °C / 75% RH), - intermediate, if necessary (30 °C / 65% RH)</p>	<p>Для установления первичного срока годности допускается предоставлять неполные данные, подтверждающие часть предполагаемого срока годности: - долгосрочные (25 °C / 60% ОВ), - ускоренные (40 °C / 75% ОВ), - и, если необходимо, промежуточные (30 °C / 65% ОВ) Preliminary shelf life may be established based on incomplete data supporting part of the estimated shelf life: - long-term (25 °C / 60% RH), - accelerated (40 °C / 75% RH), - intermediate, if necessary (30 °C / 65% RH)</p>
<p>Допускается использование метода «ускоренного старения» для установления срока годности ЛС (данные по долгосрочному испытанию стабильности представляются позже) Accelerated stability studies may be used to establish shelf lives of medicinal products (long-term testing results are provided at a later stage).</p>	<p>Отказ от использования метода «ускоренного старения» как самостоятельного метода для установления срока годности ЛС; данные, полученные при ускоренных испытаниях стабильности ЛС, являются дополнительными к результатам долгосрочных испытаний Accelerated stability studies cannot be used as an independent method for establishing shelf life; accelerated stability data support long-term stability data</p>	<p>Данные, полученные при ускоренных испытаниях стабильности ЛС, являются дополнительными к результатам долгосрочных испытаний Accelerated stability data support long-term stability data</p>
<p>Необходимо предоставление данных, полученных не менее чем на 3 сериях ЛС The applicant has to provide data obtained for at least three batches</p>	<p>В ряде случаев количество серий ЛС может быть менее трех In some cases, data from fewer than three batches may be sufficient</p>	<p>В ряде случаев количество серий ЛС может быть менее трех In some cases, data from fewer than three batches may be sufficient</p>
<p>Для всех фармацевтических субстанций устанавливается срок годности Shelf life has to be established for all active pharmaceutical ingredients</p>	<p>В отношении стабильной фармацевтической субстанции предусмотрена возможность установления периода переконтроля (период до проведения повторных испытаний стабильных фармацевтических субстанций) A retest period (a period after which repeated stability testing is carried out for stable active pharmaceutical ingredients) may be established for a stable active pharmaceutical ingredient</p>	<p>В отношении стабильной фармацевтической субстанции предусмотрена возможность установления периода переконтроля (период до проведения повторных испытаний стабильных фармацевтических субстанций) A retest period (a period after which repeated stability testing is carried out for stable active pharmaceutical ingredients) may be established for a stable active pharmaceutical ingredient</p>
<p>При проведении долгосрочных испытаний для ряда ЛФ могут требоваться дополнительные испытания при нижней температуре установленного режима хранения (например, для мягких ЛФ, для которых возможны изменения их физико-химического состояния при пониженных температурах) Long-term studies may require additional testing at the lowest temperature of the recommended storage temperature range for a number of dosage forms (e.g., for semi-solid dosage forms whose physico-chemical properties may change at low temperatures)</p>	<p>При проведении долгосрочных испытаний для ряда ЛФ могут требоваться дополнительные испытания при нижней температуре установленного режима хранения (например, для мягких ЛФ, для которых возможны изменения их физико-химического состояния при пониженных температурах) Long-term studies may require additional testing at the lowest temperature of the recommended storage temperature range for a number of dosage forms (e.g., for semi-solid dosage forms whose physico-chemical properties may change at low temperatures)</p>	<p>Не предусмотрено Not applicable</p>
<p>Не предусмотрено Not applicable</p>	<p>Не предусмотрено Not applicable</p>	<p>Приведены требования к изучению стабильности ЛП при внесении изменений в материалы регистрационного досье Regulations include requirements for stability testing in cases of variations to marketing authorisation documentation</p>

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

ГФ РФ XIII / Ph. Rus. XIII	ГФ РФ XIV / Ph. Rus. XIV	ЕАЭС / EAEU
<p>Указания к исследованию стабильности ЛП в полупроницаемой упаковке отсутствуют</p> <p>There are no requirements for stability testing of medicinal products packaged in semi-permeable containers</p>	<p>Для ЛП в полупроницаемой упаковке исследование стабильности должно проводиться при пониженной влажности</p> <p>In the case of medicinal products packaged in semi-permeable containers, stability testing should be performed at low humidity levels</p>	<p>Для ЛП в полупроницаемой упаковке исследование стабильности должно проводиться при пониженной влажности</p> <p>In the case of medicinal products packaged in semi-permeable containers, stability testing should be performed at low humidity levels</p>

Примечание: ГФ РФ XIII — Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд.; ГФ РФ XIV — Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд.; ОВ — относительная влажность; ЛС — лекарственное средство; ЛП — лекарственный препарат; ЛФ — лекарственная форма.

Note: Ph. Rus. XIII—State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII ed.; Ph. Rus. XIV—State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV ed.; RH—relative humidity.

могут значительно повлиять на безопасность, качество или эффективность ЛП; добавление нового показателя качества, изменения по которому могут происходить в процессе хранения; изменение или введение нового вида упаковочного материала, соприкасающегося с ЛП и влияющего на доставку, применение, безопасность или стабильность ЛП; и другие изменения, требующие оценки данных по стабильности.

Согласно требованиям ГФ РФ XIV, при проведении долгосрочных испытаний для ряда лекарственных форм могут требоваться дополнительные испытания при нижней температуре установленного режима хранения (например, для мягких лекарственных форм, для которых возможны изменения их физико-химического состояния при пониженных температурах)²⁹, что не предусмотрено положениями Требований ЕАЭС (табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение правил надлежащей производственной практики и создание единого рынка обращения лекарственных средств в ЕАЭС позволило гармонизировать национальные подходы к изучению стабильности с международными, при этом требования, действовавшие ранее в Российской Федерации, претерпели значительные изменения. Требования ГФ РФ XIV приведены в соответствие с основными положениями международных нормативных документов по программе изучения стабильности ЛС и требованиями, принятыми в ЕАЭС. Однако в нормативных документах Российской Федерации не установлены конкретные требования относительно изучения стабильности в случае внесения изменений в регистрационное досье на ЛП или фармацевтическую субстанцию. При этом в нормативных правовых актах ЕАЭС указаны требования и необходимый объем данных по изучению стабильности для каждого вида из наиболее часто вносимых изменений, которые возможны после регистрации

ЛП. Для решения вопроса о том, в каких случаях в рамках национальной процедуры должны быть собраны дополнительные данные по стабильности фармацевтических субстанций и ЛП при внесении изменений в регистрационное досье, и в каком объеме следует представлять эти данные, в Российской Федерации необходимо создание дополнительного нормативного документа или руководства.

До 31 декабря 2025 г., пока действуют национальная фармакопея и правила национальной регистрации ЛС, согласование работы заявителей, производителей и экспертов по изучению стабильности ЛС при внесении изменений в материалы регистрационного досье вызывает затруднения, и необходимость приведения в соответствие нормативных документов, действующих на территории Российской Федерации и ЕАЭС сохраняется.

Вклад авторов. *А. И. Беланова* — сбор данных, анализ и интерпретация результатов работы, написание, редактирование текста; *Е. Л. Ковалева* — идея, планирование исследования, ответственность за все аспекты работы, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи, консультация по вопросам проведения отдельных этапов аналитических работ; *Л. И. Мутькина* — редактирование текста и критический пересмотр его содержания.

Authors' contributions. *Alla I. Belanova*—collection of data, analysis and interpretation of the study results, editing of the text; *Elena L. Kovaleva*—elaboration of the study idea, planning of the study, carrying responsibility for all aspects of the study, handling of issues related to the reliability of the data and integrity of all parts of the paper, providing consultation on implementation of individual analytical stages; *Lidia I. Mir'kina*—revision and editing of the text.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project № 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

²⁹ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. III. М.: Гриф и К; 2014.

Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1–3. М.; 2015.

Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1–4. М.; 2018.

Конфликт интересов. Е. Л. Ковалева является членом редколлегии журнала «Ведомости НЦЭСМП», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Elena L. Kovaleva is a member of the Editorial Board of “The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products”, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сакаева ИВ, Бунятян НД, Ковалева ЕЛ, Саканян ЕИ, Митькина ЛИ, Прокопов ИА и др. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт. *Ведомости Научного Центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(3):8–11. [Sakaeva IV, Bunyatyan ND, Kovaleva EL, Sakanyan EI, Mit'kina LI, Prokopov IA, et al. Basic approaches to drug stability studies: domestic and international experience. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2013;(3):8–11 (In Russ.)]
2. Мешковский АП. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения по изучению стабильности воспроизведенных фармацевтических продуктов. *Фарматека*. 1995;(6):12–15. [Meshkovsky AP. World Health Organization guidelines for studying the stability of generic pharmaceutical products. *Pharmateca = Farmateka*. 1995;(6):12–15 (In Russ.)]
3. Рудакова ИП. О рекомендациях ВОЗ по изучению стабильности воспроизведенных фармацевтических продуктов. *Фарматека*. 1996;(1):39–40. [Rudakova IP. On WHO recommendations for studying the stability of generic pharmaceutical products. *Pharmateca = Farmateka*. 1996;(1):39–40 (In Russ.)]
4. Машковский МД. Проблема стабильности и сроков годности лекарств актуальна для России. *Фарматека*. 1996;(1):38. [Mashkovsky MD. Stability and shelf life of medicines are relevant issues in Russia. *Pharmateca = Farmateka*. 1996;(1):38 (In Russ.)]
5. Мешковский АП. Нормативные проблемы установления сроков годности. *Ремедиум*. 2008;(3):36–9. [Meshkovsky AP. Regulatory issues in setting expiry dates for medicinal products. *Remedium = Remedium*. 2008;(3):36–9 (In Russ.)]
6. Мешковский АП. Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов. *Фарматека*. 2000;(2):25–34. [Meshkovsky AP. Stability testing and establishing shelf lives of medicinal products. *Pharmateca = Farmateka*. 2000;(2):25–34 (In Russ.)]
7. Прокопов ИА, Ковалева ЕЛ, Митькина ЛИ, Шаназаров КС. Вопросы стабильности лекарственных средств, взаимосвязь с первичной упаковкой. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014;(4):198–202. [Prokopov IA, Kovaleva EL, Mit'kina LI, Shanazarov KS. Stability issues of drugs, relationship with primary packaging. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*. 2014;(4):198–202 (In Russ.)]
8. Чекрышкина ЛА, Бабинова ЕА, Слепова НВ. Изучение стабильности и установление срока годности субстанции мономекаина. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(2-2):485. [Chekryshkina LA, Babikova EA, Slepova NV. The study of stability and establishment of shelf-life of the substance of monomekaine. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2015;(2-2):485 (In Russ.)]
9. Митькина ЛИ, Ковалева ЕЛ, Прокопов ИА. Стресс-исследования и фотостабильность как часть данных по фармацевтической разработке лекарственного средства. *Ведомости Научного Центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(2):9–12. [Mit'kina LI, Kovaleva EL, Prokopov IA. Stress studies and photostability as a part of pharmaceutical drug development data. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(2):9–12 (In Russ.)]
10. Bott RF, Oliveira WP. Storage conditions for stability testing of pharmaceuticals in hot and humid regions. *Drug Dev Ind Pharm*. 2007;33(4):393–401. <https://doi.org/10.1080/03639040600975022>
11. Ермолаева ИИ, Попова ТВ, Котляр МА. Исследование стабильности лекарственных препаратов. *Известия ГГТУ. Медицина, фармацевция*. 2020;(4):109–11. [Ermolaeva II, Popova TV, Kotlyar MA. Study of the stability of drugs. *Izvestiya GGTU. Meditsina, farmatsiya = Proceedings of GGTU. Medicine, Pharmacy*. 2020;(4):109–11 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Беланова Алла Ивановна. Alla I. Belanova. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7593-2860>

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук. Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>

Митькина Лидия Ивановна, д-р фарм. наук. Lidia I. Mit'kina, Dr. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7174-570X>

Статья поступила 22.09.2020

После доработки 04.02.2021

Принята к печати 20.02.2021

Article was received 22 September 2020

Revised 4 February 2021

Accepted for publication 20 February 2021