

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии

**Стабильность лекарственных средств
и прогнозирование сроков годности**

Учебное пособие

Нижний Новгород
Издательство ПИМУ, 2020

УДК

ББК

Ф

СОСТАВИТЕЛИ:

Мельникова Н.Б., д.х.н., профессор, Малыгина Д.С., к.фарм.н., Воробьева О.А., к.фарм.н., Пантелеев Д.А., к.х.н., Музыкаина В.М., к.фарм.н.

Рецензенты:

Успенская Елена Валерьевна — профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д.фарм.н., доцент

Кононова Светлана Владимировна — заведующий кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, д.фарм.н., профессор

Рекомендовано к печати Центральным методическим советом ПИМУ (протокол № __, от _____)

Ф- Стабильность лекарственных средств и прогнозирование сроков годности: учебное пособие/ Мельникова Н.Б., Малыгина Д.С., Воробьева О.А., Пантелеев Д.А., Музыкаина В.М. – Нижний Новгород: Изд-во «ПИМУ», 2020. – 49 с.

Методические указания к практическим занятиям по фармацевтической химии, составлены для студентов фармацевтического факультета в соответствии ФГОС ВО по направлению подготовки 33.05.01 «Фармация» и рабочей программой по фармацевтической химии. В предлагаемом пособии в краткой форме изложен материал по стабильности лекарственных средств и прогнозированию сроков годности.

Для более успешного освоения материала, пособие содержит вопросы и тестовые задания для самостоятельной работы.

Утверждено и рекомендовано к изданию цикловой методической комиссией по фармацевтическим дисциплинам (протокол № _ от « » _____ 2020 г.) и центральным методическим советом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № _ от « » _____ 2020 г.)

© ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава
России, 2020

ISBN

СОДЕРЖАНИЕ

У

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Семинар 1 по теме «Прогнозирование сроков годности лекарственных средств»	6
1.1. Теоретические подходы к прогнозированию сроков годности	6
Алгоритм экспериментального прогнозирования сроков годности ЛС:.....	9
Вопросы для самопроверки.....	11
1.2. Задание по теме «Прогнозирование сроков годности лекарственных средств»	12
Семинар 2 по теме «Стабильность лекарственных средств (ОФС.1.1.0009.18)»	14
2.1. Основные понятия и терминология	14
Тесты для проверки теоретических знаний.....	16
2.2. Задание по теме «Стабильность лекарственных средств».....	23
Приложения	28
Список использованной литературы.....	49

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АФС – активная фармацевтическая субстанция
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
- ВФС – временная фармакопейная статья
- ГЖХ – газожидкостная хроматография
- ГФ – Государственная Фармакопея
- ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия
- ЛВ – лекарственное вещество
- ЛП – лекарственный препарат
- ЛС – лекарственное средство
- ЛФ – лекарственная форма
- МРТУ – межреспубликанские технические условия
- НД – нормативная документация
- ОФС – общая фармакопейная статья
- СФМ – спектрофотометрический метод
- УФ-спектрофотометрия – ультрафиолетовая спектрофотометрия
- ФС – фармакопейная статья
- ЭПР – электронный парамагнитный резонанс
- ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

Контроль качества лекарственных средств (ЛС) регламентирует и включает в себя оценку их стабильности и сроков годности, что законодательно отражено в ОФС.1.1.0009.18 и ОФС.1.1.0009.15 (Сроки годности лекарственных средств). Общая фармакопейная статья устанавливает требования к изучению стабильности и установлению сроков годности активных фармацевтических субстанций (АФС) химического и минерального происхождения, а также соответствующих лекарственных препаратов на их основе. Статья также регламентирует изучение этих характеристик для АФС растительного происхождения, лекарственных препаратов на их основе и гомеопатических ЛС. Для биологических ЛС существует отдельная ОФС «Стабильность биологических лекарственных средств».

Целью изучения стабильности ЛС является получение данных об изменении качества ЛС с течением времени под влиянием:

- температуры, влажности, света и др.;
- системы упаковки и ее элементов, консервантов и антиоксидантов;
- взаимодействия одного или нескольких АФС и вспомогательных веществ в ЛС;
- разведения/восстановления ЛС.

Данные этих исследований необходимы для установления:

- сроков годности;
- периода до проведения повторных испытаний;
- требований к условиям хранения и транспортирования ЛС;
- выбора системы упаковки, консервантов и антиоксидантов;
- периода применения и условий приготовления восстановленного/разведенного ЛП.

В настоящем пособии предлагаются темы двух семинаров, способствующих закреплению знаний и компетенций по теме стабильность и прогнозирование сроков годности лекарственных средств.

Семинар 1

по теме «Прогнозирование сроков годности лекарственных средств»

1.1. Теоретические подходы к прогнозированию сроков годности

При прогнозировании сроков годности ЛС используют кинетические методы оценки глубины протекания реакций разложения и деструкции АФС (гидролиз, окисление, рацемация, полимеризация и др.). Исследование проводят в условиях, позволяющих сложную реакцию привести к более простой реакции I или II порядка (псевдо-I или псевдо-II порядка).

Скорость v химической реакции $A + B \rightarrow C$ можно выразить в виде:

$$v = k \cdot [c_A] \cdot [c_B] \quad (1), \quad \text{где:}$$

c_A и c_B – молярные концентрации компонентов A и B, соответственно.

Скорость реакции I порядка по убыли реагента A можно представить в дифференциальной форме как уравнение 2:

$$v_A = \frac{-dc_A}{dt} = kc_A \quad (2)$$

При условии $\tau = 0$, начальной концентрации реагента A (c_A^0), равной $c_A^{тек}$, интегральная форма уравнения I порядка будет выражаться как уравнение 3.

$$\ln \frac{c_A^0}{c_A} = k\tau \quad (3a) \quad \text{или} \quad \tau = \frac{2,303}{k} \lg \frac{c_A^0}{c_A} \quad (3b)$$

Уравнение 3б позволяет рассчитать время превращения вещества A в продукты разложения (окисления, деструкции, гидролиза и др.) на допустимую норму – концентрацию продукта реакции (обычно 5-10%). Для расчета константы скорости реакции I порядка удобно пользоваться интегральной формой уравнения 3 при условии половинного расхода реагента A при времени $\tau_{1/2}$ – уравнением 4, в которых отсутствует величина концентрации реагента. Следовательно, зная время полупревращения продукта A ($\tau_{1/2}$), можно рассчитать константу скорости реакции.

$$k \cdot \tau_{1/2} = \ln \frac{c_A^0}{\frac{c_A^0}{2}} = \ln 2 = 0,693 \quad (4a) \quad \text{или} \quad \tau_{1/2} = \frac{0,693}{k} \quad (4b)$$

Константа скорости химической реакции не зависит от концентрации веществ, и ее размерность составляет: $[k] = \tau^{-1}$; сек⁻¹; мин⁻¹; час⁻¹.

Скорость реакции II порядка, принимая за x текущую концентрацию образующегося вещества, можно выразить как:

$$v = \pm \frac{dx}{dt} = k(c_A^0 - x) \cdot (c_B^0 - x) \quad (5), \text{ где:}$$

c_A^0, c_B^0 – начальные концентрации А и В.

Константу скорости реакции II порядка можно рассчитать по уравнению 6:

$$k'' = \frac{2,303}{t(c_A - c_B)} \lg \frac{c_B(c_A - x)}{c_A(c_B - x)} \quad (6)$$

Приемами исследования сложной реакции II порядка являются: либо условие равенства концентраций двух компонентов, либо проведение реакции при существенно большем избытке одного из реагентов (c_B намного больше, чем c_A). В последнем случае реакцию можно рассматривать как реакцию псевдо-I порядка.

При $c_A = c_B$ уравнение реакции II порядка можно представить как выражения 7 и 8.

$$\frac{c_A^0 - c_A^{тек}}{c_A^0 \cdot c_A^{тек}} = k \cdot t \quad (7)$$

$$\tau_{1/2} = \frac{1}{c_A^0 \cdot k} \quad (8)$$

Время полупревращения $\tau_{1/2}$ обратно пропорционально c_A^0 . Константа реакции II порядка имеет размерность ($л \cdot \tau^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$).

Одной из характеристик процесса разложения является величина энергии E , рассчитываемая по математическому уравнению Аррениуса (9). Это энергия активации E_a (кДж/моль, или ккал/моль) – минимальная энергия, необходимая для протекания реакции, эмпирически определяемый параметр, характеризующий показательную зависимость константы скорости реакции от температуры.

$$\ln k = \ln b - \frac{E}{RT} \quad (9), \text{ где:}$$

k – константа скорости химической реакции; b – некая эффективная константа; R – универсальная газовая постоянная; T – абсолютная температура, К.

Графическое решение уравнения 9 как уравнения прямой $y = ax + c$, где $a = -E/R$, $c = \lg b$, в координатах $\lg k$ от $1/T$ позволяет рассчитать энергетическую константу E по тангенсу угла наклона прямой $\text{tg } \beta = -E_a/R$ (Рис. 1).

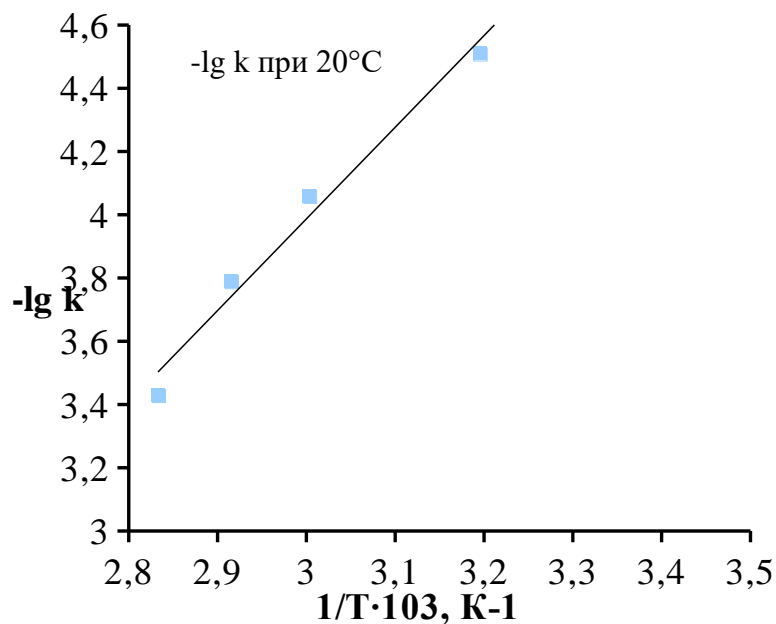


Рисунок 1. Графическое решение уравнения $\ln k = \ln b - \frac{E}{RT}$

Срок годности лекарственного средства при любой температуре хранения определяют по эмпирической формуле:

$$\text{Срок годности} = K \cdot \text{Срок}_{\text{эксп}} \quad (10), \text{ где:}$$

Срок годности – срок годности при температуре хранения ($t_{\text{хр}}$), заданной в НД; $\text{Срок}_{\text{эксп}}$ – экспериментальный срок годности при температуре экспериментального хранения ($t_{\text{эксп}}$); K – коэффициент соответствия, определяемый по эмпирическому правилу Вант-Гоффа (11), где A обычно принимают равной от 2 до 3. В ГФ XIII величина A принимается равной 2,5.

$$K = A^{\frac{t_{\text{эксп}} - t_{\text{хр}}}{10}} \quad (11)$$

В таблице 1 иллюстрируется пример расчета K при $A = 2$ и при температуре хранения 20°C ($t_{\text{хр}}$).

Таблица 1

Расчет коэффициента соответствия K в зависимости от экспериментальной температуры

$t_{\text{эксп}} - t_{\text{хр}}, ^\circ\text{C}$	10 (30-20)	20 (40-20)	30 (50-20)	40 (60-20)	50 (70-20)	60 (80-20)	70 (90-20)
K	$2^{\frac{30-20}{10}} = 2$	$2^{\frac{40-20}{10}} = 4$	8	16	32	64	128

Началом экспериментального хранения считается момент помещения ЛС в термостат, а окончанием – период, когда ЛС перестает соответствовать требованиям НД (ФС, ВФС, МРТУ) или предельным срокам экспериментального хранения при различных температурах.

Предельные сроки экспериментального хранения при различных температурах соответствуют 3-летнему (1095 суток) или 5-летнему (1825 суток) сроку обычного хранения (Таблица 2).

Таблица 2

**Влияние температуры на время эксперимента
при оценке срока годности**

$t_{\text{эксп}} - t_{\text{хр}}, ^\circ\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
Срок годности 3 года (1095 сут/К)	548	274 ¹	137	68	34	17	8,6
Срок годности 5 лет (1825 сут/К)	913	456 ²	228	114	57	29	14,3

¹ $1095/4 = 273,75$ (хранение при 40°C), что соответствует $t_{\text{эксп}} - t_{\text{хр}} = 40 - 20 = 20^\circ\text{C}$;

² $1825/4 = 456,25$ (хранение при 40°C)

При оценке периодичности контроля определяют показатели качества через период, эквивалентный 6 месяцам (183 суток) хранения при обычных условиях (Таблица 3).

Таблица 3

**Оценка периодичности контроля в зависимости от
экспериментальной температуры**

$t_{\text{эксп}} - t_{\text{хр}}, ^\circ\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
К (Таблица 1)	2	4	8	16	32	64	128
Периодичность контроля (183 сут/К)	92	46 ¹	23	11 ²	6	2,9	1,4

¹ $183/4 = 45,75$ сут (хранение при 40°C)

² $183/16 = 11,4$ сут (хранение при 60°C)

Алгоритм экспериментального прогнозирования сроков годности ЛС:

- 1) Определение константы скорости разложения препарата при трех-четырёх повышенных температурах (например, 50°C , 60°C , 70°C , 90°C).
- 2) Построение графика зависимости lgk от $1/T$.

3) Графическое определение константы скорости химической реакции, используя значение $\lg k$ для 20°C (экстраполяция на ось $\lg k$ при (1/293 К) и определение k для 20°C (293 К).

4) Вычисление времени разложения ЛВ в процессе хранения, в соответствии с уравнениями I и II порядка:

$$\tau = \frac{2,303}{k} \lg \frac{c_A^0}{c_A^{тек}} \quad \text{или} \quad \tau = \frac{c_A^{тек}}{k \cdot c_A^0 \cdot (c_A^0 - c_A^{тек})}$$

При вычислении времени разложения ЛВ в реакции I порядка в процессе хранения предполагают процент его разложения, например 5% при 20°C. При разложении вещества на 5% $c_A^{тек}$ будет составлять 95%.

В этом случае τ равно:

$$\tau = \frac{2,303}{k} \lg \frac{c_A^0}{c_A^{тек}} = \frac{2,303}{k} \lg \frac{100}{95}$$

Если $[\tau] = \text{час}$, то $[k] = \text{час}^{-1}$

Для реакций II порядка:

$$\tau = \frac{c_A^{тек}}{k \cdot c_A^0 \cdot (c_A^0 - c_A^{тек})} = \frac{95}{k \cdot 100 \cdot (100 - 95)}$$

5) Расчет значения константы E (энергия активации) по уравнению Аррениуса и расчет срока годности ЛС при любой температуре хранения:

$$\lg k = \lg b - \frac{E}{2,303 \cdot R \cdot T} \quad \text{или} \quad E = \frac{\lg \left(\frac{k_1}{k_2} \right) 2,303 \cdot R}{\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}}, \quad \text{ГДЕ:}$$

E – энергия, кДж/моль, или ккал/моль

R – 8,314 Дж/(моль·К), или 1,98 ккал/(моль·К)

b – эмпирическая константа

k_1 и k_2 – константы скорости при T_1 и T_2 , соответственно.

E определяют по тангенсу угла наклона с учетом размерности соответствующих координат: $\text{tg } \beta = - E_a/R$.

6.) Расчет коэффициента соответствия K (Таблица 1)

7.) Расчет срока хранения при экспериментальной температуре

8.) Расчет периодичности контроля в сутках при экспериментальной температуре.

Вопросы для самопроверки

1. Какие процессы в ЛС приводят к снижению его качества и что является количественной характеристикой данного изменения качества ЛС?

2. Как рассчитать время превращения действующего вещества в продукты разложения на допустимую норму (или время накопления примеси) на основании кинетических исследований этого превращения по реакциям I и II порядка?

3. Какие допущения необходимо сделать, чтобы реакцию более сложного порядка исследовать как реакцию I или II порядка? Ответ аргументировать с привлечением кинетических уравнений.

4. Какие уравнения показывают влияние температуры на скорость химической реакции? Почему в уравнении E обозначает энергетическую константу, а не энергию активации, как в уравнении Аррениуса? Как рассчитать энергетическую константу на основании температурной зависимости константы скорости реакции?

5. Какие уравнения позволяют рассчитать сроки годности при необходимой температуре и коэффициент соответствия для этих расчетов?

6. Что подразумевается под термином «Периодичность контроля»? Как оценивать этот показатель?

7. Указать алгоритм исследований по установлению сроков годности ЛС.

1.2. Задание по теме

«Прогнозирование сроков годности лекарственных средств»

Вариант 1.

Указать последовательную схему экспериментального прогнозирования сроков годности лекарственного средства, рассчитать сроки хранения прокаина гидрохлорида в ампулах.

Образцы ампулированного 0,2%-го раствора прокаина гидрохлорида помещают в термостаты при температурах 80, 70, 60, 40°C и периодически измеряют концентрацию прокаина спектрофотометрическим методом. Наблюдение за изменением концентрации прокаина в ампулах проводят для температур: 60,70,80 °C в интервалах от 0 до 42 дней, а при 40 °C в течение 4,5 месяцев. Время разложения препарата при комнатной температуре составляет 5%.

Температура, ° C	80	70	60	40
Средняя константа скорости, К	0,000371	0,00016	0,00008	0,000031
К (час ⁻¹)		2	8	

Вариант 2.

Указать последовательную схему экспериментального прогнозирования сроков годности лекарственного средства, рассчитать сроки хранения лидокаина гидрохлорида в ампулах.

Образцы ампулированного 2%-го раствора лидокаина гидрохлорида помещают в термостаты при температурах 90, 80, 70, 60°C и периодически измеряют концентрацию новокаина спектрофотометрическим методом. Наблюдение за изменением концентрации новокаина в ампулах проводят для температур: 70,80,90 °C в интервалах от 0 до 38 дней, а при 60 °C в течение 7 месяцев. Время разложения препарата при комнатной температуре составляет 3%.

Температура, ° C	90	80	70	60
Средняя константа скорости, К	0,000351	0,000223	0,000187	0,000065
(час ⁻¹)				

Вариант 3.

Указать последовательную схему экспериментального прогнозирования сроков годности лекарственного средства, рассчитать сроки хранения менадиона натрия бисульфита (Викасол) в ампулах.

Образцы ампулированного 1%-го раствора менадиона натрия бисульфита помещают в термостаты при температурах 70, 60, 50, 30°C и периодически измеряют концентрацию менадиона натрия бисульфита спектрофотометрическим методом. Наблюдение за изменением концентрации новокаина в ампулах проводят для температур: 50,60,70 °С в интервалах от 0 до 42 дней, а при 30°C в течение 4,5 месяцев. Время разложения препарата при комнатной температуре составляет 2%.

Температура, °С	70	60	50	30
Средняя константа скорости, К (час ⁻¹)	0,000411	0,000324	0,000142	0,000078

Вариант 4.

Указать последовательную схему экспериментального прогнозирования сроков годности лекарственного средства, рассчитать сроки хранения димедрола в ампулах.

Образцы ампулированного 1%-го раствора димедрола помещают в термостаты при температурах 80, 70, 60, 40°C и периодически измеряют концентрацию димедрола спектрофотометрическим методом. Наблюдение за изменением концентрации димедрола в ампулах проводят для температур: 60,70,80°C в интервалах от 0 до 38 дней, а при 40 °С в течение 7 месяцев. Время разложения препарата при комнатной температуре составляет 6%.

Температура, °С	80	70	60	40
Средняя константа скорости, К (час ⁻¹)	0,000366	0,000168	0,000091	0,000052

Семинар 2

по теме «Стабильность лекарственных средств (ОФС.1.1.0009.18)»

2.1. Основные понятия и терминология

Стабильность (ГФ 14) – способность лекарственных средств (ЛС) сохранять химические, физические, микробиологические, биофармацевтические и фармакологические свойства в определенных границах в течение установленного срока годности.

В качестве критериев стабильности выступают:

- 1) Характеристика изменения концентрации основных лекарственных веществ (ЛВ) во времени: уменьшение количества ЛВ на 10% не должно происходить в течение 3-4 лет в готовых ЛФ, а для аптечных ЛВ – в течение 3 месяцев.
- 2) Отсутствие токсичных продуктов разложения или деструкции во времени.
- 3) Неизменность физико-химических свойств ЛВ при хранении, устанавливаемая в НД сроком годности.

Срок годности ЛС – период времени, в течение которого ЛС должно полностью соответствовать спецификации на срок годности при надлежащем хранении в условиях, указанных в ФС или НД и на упаковке.

Стабильная фармацевтическая субстанция — субстанция, соответствующая требованиям спецификации при хранении при 25°C и относительной влажности 60% или при 30°C и относительной влажности 60% (65%) в течение двух лет, а также при 40°C и относительной влажности 75% при хранении в течение шести месяцев.

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

- новая или существующая фарм. субстанция;
- новый или существующий ЛП;
- новая ЛФ для ЛП.

Виды испытаний:

Ускоренные: за счет увеличения скорости химического разложения или физического изменения ЛВ, вызванные неблагоприятными условиями хранения.

Стрессовые: в более неблагоприятных условиях, чем при ускоренных испытаниях (температура – $t^{\circ}\text{C}$, влажность, окисление, фотолиз, гидролиз и др.). Они целью исследования вынужденного процесса разложения (продукты и механизмы) и нужны для помощи в идентификации вероятных продуктов разложения.

Долгосрочные: проводятся в условиях хранения, заявленных в НД. Нужны для установления срока годности.

При всех видах испытаний **учитываются:** выборка серий, система упаковки, испытуемые характеристики, методики испытаний, периодичность испытаний, требования к условиям хранения.

При оценке продуктов разложения используют методы анализа: УФ-спектрофотометрия, ИК-спектроскопия, флуориметрия, хемилюминесценция, ЯМР, ЭПР и масс-спектроскопия, хроматографические методы (ГЖХ, ВЭЖХ, хроматофотоколориметрия, хроматоспектрометрия и др), биологические и микробиологические исследования, рентгеноструктурный анализ или порошковая рентгеновская дифрактометрия, дифференциальная сканирующая колориметрия, термография для исследования полиморфизма, скорость растворения, а также выполняют количественное определение консервантов, стабилизаторов, действующих веществ.

Все исследования предполагают статистическую обработку результатов.

Цель и задачи изучения стабильности ЛС:

- получение данных об изменении качества ФС или ЛП с течением времени под влиянием температуры, влажности, света и др.;
- получение данных о влиянии на качество ЛС системы упаковки и ее элементов, включая укупорочные средства и упаковочные материалы;
- изучение влияния на качество ЛП результатов взаимодействия ФС со вспомогательными веществами или результатов взаимодействия двух или более ФС в ЛП с фиксированными комбинациями доз и т.д.;
- получение данных о сохранении качества, эффективности и безопасности во время применения ЛП после вскрытия первичной многодозовой упаковки;
- получение данных о качестве восстановленного/разведенного ЛП, в том числе стерильного, после подготовки к применению и в период его применения;
- получение сведений об эффективности антимикробных консервантов, антиоксидантов в лекарственных препаратах и др.

Тесты для поверки теоретических знаний

1. СТАБИЛЬНОСТЬ – ЭТО СПОСОБНОСТЬ ЛС СОХРАНЯТЬ

1) химические и физические свойства в течение установленного срока годности

2) химические, физические, микробиологические, биофармацевтические и фармакологические свойства в определенных границах в течение установленного срока годности

3) биофармацевтические и фармакологические свойства в определенных границах в течение установленного срока годности

4) химические, физические, микробиологические, биофармацевтические и фармакологические свойства в определенных границах в течение 3 лет

2. АФС СЧИТАЕТСЯ СТАБИЛЬНОЙ, ЕСЛИ СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ СПЕЦИФИКАЦИИ ПРИ ХРАНЕНИИ

1) при температуре 20°C и относительной влажности 60% или при температуре 30°C и относительной влажности 60% (65%) в течение трех лет, а также при температуре 40°C и относительной влажности 75% при хранении в течение трех месяцев

2) при температуре 25°C или при температуре 30°C в течение двух лет, а также при температуре 40°C при хранении в течение шести месяцев

3) при температуре 25°C и относительной влажности 60% или при температуре 30°C и относительной влажности 60% (65%) в течение двух лет, а также при температуре 40°C и относительной влажности 75 % при хранении в течение шести месяцев

4) при температуре 25°C и относительной влажности 40% или при температуре 30°C и относительной влажности 40% (45%) в течение двух лет, а также при температуре 40°C и относительной влажности 80% при хранении в течение шести месяцев

3. СРОК ГОДНОСТИ — ЭТО ПЕРИОД ВРЕМЕНИ В ТЕЧЕНИЕ КОТОРОГО

1) ЛС должно полностью соответствовать спецификации на срок годности при надлежащем хранении в условиях, указанных в инструкции производителем

2) ЛС соответствует спецификации по показателю количественное определение на действующее вещество

3) ЛС должно полностью соответствовать спецификации на срок годности при экспериментальных условиях хранения, указанных в ФС или НД

4) ЛС должно полностью соответствовать спецификации на срок годности при надлежащем хранении в условиях, указанных в ФС или НД и на упаковке

4. СПЕЦИФИКАЦИЯ НА СРОК ГОДНОСТИ — ЭТО ПЕРЕЧЕНЬ

1) показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, которым должна соответствовать АФС или ЛП в течение срока годности

2) показателей качества, которым должна соответствовать АФС или ЛП в течение срока годности

3) методов определения показателей качества и критериев приемлемости, которым должна соответствовать АФС или ЛП в течение срока годности

4) показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, которым должна соответствовать АФС или ЛП

5. ПРОГРАММА ИЗУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ЛС ДОЛЖНА ВКЛЮЧАТЬ ВИДЫ ПЛАНИРУЕМЫХ ИСПЫТАНИЙ

1) стрессовые, ускоренные, долгосрочные

2) ускоренные

3) долгосрочные и ускоренные

4) стрессовые, ускоренные, долгосрочные и повторные

6. ДОЛГОСРОЧНЫЕ ИСПЫТАНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ЛС ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ ИСПЫТАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ

1) физических и химических характеристик АФС или ЛП, проводимые в условиях хранения, заявленных в ФС или НД, в период предполагаемого срока годности

2) биологических, биофармацевтических и микробиологических характеристик АФС или ЛП, проводимые в условиях хранения, заявленных в ФС или НД, в период предполагаемого срока годности

3) физических, химических, биологических, биофармацевтических и микробиологических характеристик АФС или ЛП, проводимые в условиях хранения, заявленных в ФС или НД, в период предполагаемого срока годности

4) физических, химических, биологических, биофармацевтических и микробиологических характеристик АФС или ЛП, проводимые в условиях хранения, заявленных в ФС или НД

7. УСКОРЕННЫЕ ИСПЫТАНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ЛС ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ ИСПЫТАНИЯ, СПЛАНИРОВАННЫЕ ТАКИМ ОБРАЗОМ, ЧТОБЫ УВЕЛИЧИТЬ СКОРОСТЬ

- 1) химического разложения или физического изменения АФС или ЛП
- 2) химического разложения или физического изменения АФС или ЛП посредством создания особенно неблагоприятных условий хранения
- 3) химического разложения или физического изменения АФС или ЛП посредством создания благоприятных условий хранения
- 4) биологических процессов в АФС или ЛП посредством создания особенно неблагоприятных условий хранения

8. ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ИСПЫТАНИЯ ЗАКЛЮЧАЮТСЯ В ИЗУЧЕНИИ СТАБИЛЬНОСТИ ЛС В УСЛОВИЯХ, ПРОВОДИМЫХ

- 1) при температуре 25°C и относительной влажности 60%
- 2) при температуре 30°C и относительной влажности 60%, при которых прогнозируется умеренное повышение скорости/степени химического разложения (деградации) или физических изменений АФС или ЛП
- 3) при температуре 30°C и относительной влажности 65%, при которых прогнозируется значительное повышение скорости/степени химического разложения (деградации) или физических изменений АФС или ЛП, которые предполагается хранить продолжительное время при температуре 25°C
- 4) при температуре 30°C и относительной влажности 65%, при которых прогнозируется умеренное повышение скорости/степени химического разложения (деградации) или физических изменений АФС или ЛП, которые предполагается хранить продолжительное время при температуре 25°C

9. СТРЕССОВЫЕ ИСПЫТАНИЯ НЕ ПРОВОДЯТ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 1) влияния кратковременных отклонений от условий хранения, регламентируемых ФС или НД
- 2) вынужденного процесса разложения и установления продуктов и механизмов разложения ЛС
- 3) фотостабильности ЛС
- 4) оценки наиболее вредного влияния факторов внешней среды

10. СТРЕССОВЫЕ ИСПЫТАНИЯ ПРОВОДЯТ НА СЛЕДУЮЩЕМ КОЛИЧЕСТВЕ СЕРИЙ АФС

- | | |
|------|------|
| 1) 1 | 3) 3 |
| 2) 2 | 4) 4 |

11. К ПЛАНАМ СОКРАЩЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОТНОСЯТ

- 1) ускоренные испытания, метод крайних вариантов (брэкетинг) и матричный метод
- 2) стрессовые испытания, ускоренные испытания, метод крайних вариантов (брэкетинг) и матричный метод
- 3) метод крайних вариантов (брэкетинг) и матричный метод
- 4) метод крайних вариантов и брэкетинг

12. ИСПЫТЫВАЮТ ОБРАЗЦЫ ТОЛЬКО С ПРЕДЕЛЬНЫМИ ЗНАЧЕНИЯМИ В РЯДУ ОПРЕДЕЛЕННОГО ФАКТОРА ВО ВСЕХ ВРЕМЕННЫХ ТОЧКАХ КОНТРОЛЯ, ЧТО И ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПОЛНОМУ ПЛАНУ, ПРИ

- 1) матричном методе
- 2) ускоренных испытаниях
- 3) методе крайних вариантов
- 4) все ответы верны

13. МАТРИЧНЫЙ МЕТОД НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ПРИМЕНИМ ДЛЯ ЛП С РАЗНОЙ ДОЗИРОВКОЙ, НО ИМЕЮЩИХ ИДЕНТИЧНЫЙ ИЛИ ОЧЕНЬ СХОДНЫЙ СОСТАВ, НАПРИМЕР, ДЛЯ

- 1) капсул с разной дозировкой, полученных путем заполнения одной и той же смесью порошков, содержимое которых имеет разную массу;
- 2) капсул с одной и той же дозировкой, полученных путем заполнения смесями порошков, состав которых различается;
- 3) таблеток с разной дозировкой, полученных путем прессования разных количеств одного и того же исходного гранулята;
- 4) растворов для приема внутрь с разной дозировкой, состав которых незначительно отличается только вспомогательными веществами (например, красителями, ароматизаторами) и др.

14. ПЕРИОДИЧНОСТЬ ИСПЫТАНИЙ СТАБИЛЬНОСТИ ЛС ПРИ СРОКЕ ГОДНОСТИ 12 МЕСЯЦЕВ И БОЛЕЕ В УСЛОВИЯХ ДОЛГОСРОЧНЫХ ИСПЫТАНИЙ СЛЕДУЕТ ПРОВОДИТЬ

1) каждый месяц в течение первого года; каждые 3 месяца в течение второго года; в дальнейшем ежегодно на протяжении всего предлагаемого срока годности

2) каждые 3 месяца в течение первого года; в дальнейшем каждые 6 месяцев на протяжении всего предлагаемого срока годности

3) каждые 3 месяца в течение первого года; каждые 6 месяцев в течение второго года; в дальнейшем ежегодно на протяжении всего предлагаемого срока годности

4) каждые 3 месяца в течение первого года; в дальнейшем ежегодно на протяжении всего предлагаемого срока годности

15. ПРИ ИЗУЧЕНИИ СТАБИЛЬНОСТИ В УСЛОВИЯХ УСКОРЕННЫХ ИСПЫТАНИЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ 6 МЕСЯЦЕВ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРИМЕНЯТЬ

1) не менее трех точек контроля, включая контроль в начале и при завершении исследований (например, 0, 3 и 6 месяцев)

2) не менее двух точек контроля – контроль в начале и при завершении исследований (0 и 6 месяцев)

3) три точки контроля – 0, 1 и 3 месяца

4) одна точка контроля – 3 месяца

16. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ЛП В МНОГОДОЗОВОЙ УПАКОВКЕ СЛЕДУЕТ ПРОВОДИТЬ

1) как минимум, на трех опытно-промышленных сериях, при этом, по меньшей мере, срок хранения одной из выбранных серий ЛП должен подходить к концу

2) как минимум, на двух опытно-промышленных сериях, при этом, по меньшей мере, срок хранения одной из выбранных серий ЛП должен подходить к концу

3) как минимум, на трех опытно-промышленных сериях

4) как минимум, на двух опытно-промышленных сериях

17. ЦЕЛЬ ИЗУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ РАЗВЕДЕННЫХ/ВОССТАНОВЛЕННЫХ ЛП

1) определить период их максимальной активности после разведения/восстановления, в течение которого качество разведенного/восстановленного ЛП будет соответствовать требованиям ФС или НД

2) определить максимальный период их применения после вскрытия многоразовой упаковки, в течение которого качество разведенного/восстановленного ЛП будет соответствовать требованиям ФС или НД

3) определить максимальный период их применения после разведения/восстановления, в течение которого качество разведенного/восстановленного ЛП будет соответствовать инструкции

4) определить максимальный период их применения после разведения/восстановления, в течение которого качество разведенного/восстановленного ЛП будет соответствовать требованиям ФС или НД

18. СРОК ГОДНОСТИ (ПЕРИОД ДО ПРОВЕДЕНИЯ ПОВТОРНЫХ ИСПЫТАНИЙ) УСТАНОВЛИВАЕТСЯ НА ОСНОВАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ ПРИ ИЗУЧЕНИИ СТАБИЛЬНОСТИ, КАК МИНИМУМ

1) двух серий ЛС в течение определенного периода времени в установленных оптимальных условиях хранения и рекомендованной надлежащей упаковке

2) трех серий ЛС в течение определенного периода времени в установленных оптимальных условиях хранения и рекомендованной надлежащей упаковке

3) двух серий ЛС в рекомендованной надлежащей упаковке

4) трех серий ЛС в рекомендованной надлежащей упаковке

19. ПОД ОСТАТОЧНЫМ СРОКОМ ГОДНОСТИ ПОДРАЗУМЕВАЕТСЯ

1) срок годности ЛС при ускоренных испытаниях

2) период времени, оставшийся до окончания установленного срока годности лекарственных субстанций, входящих в состав ЛС

3) период времени, оставшийся до окончания установленного срока годности ЛС

4) срок годности ЛП в открытой многоразовой упаковке

**20. ДАЖЕ ЕСЛИ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ
ПОЗВОЛЯЮТ ЭТО СДЕЛАТЬ, ДЛЯ ЛС НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ
УСТАНАВЛИВАТЬ СРОК ГОДНОСТИ БОЛЕЕ**

1) 3 лет

2) 5 лет

3) 7 лет

4) 10 лет

2.2. Задание по теме

«Стабильность лекарственных средств»

Задача семинара – освоение теоретических знаний по оценке стабильности на основе представленных исследований активной фармацевтической субстанции (АФС) и лекарственного препарата (ЛП).

В соответствии с ОФС.1.1.0009.18 (ГФ XIV) необходимо дать характеристику качества ЛС (Варианты 1-4 или другие), указанного преподавателем в соответствии с вопросами 1-10: условия, серии, аналитические методики и др. Дополнительно уточняют у преподавателя задание по пунктам 10.1-10.4, носящим теоретический характер на знание ОФС.1.1.0009.18 и не связанным с ЛС, указанным в вариантах 1-4.

Вопросы

1. Указать периодичность испытаний стабильности препарата как нового ЛС (ОФС.1.1.0009.18, стр. 232-233) в условиях:

а.) долгосрочных испытаний

б.) ускоренных испытаний продолжительностью 6 месяцев

- Указать условия проведения долгосрочных испытаний (температура, влажность).

- Сколько серий препарата необходимо для проведения долгосрочных испытаний?

2. На основании соответствующих приложений (см. вариант) сделать заключение об отклонениях от требований Спецификации.

3. Указать, какие изменения могут быть отнесены к «Значительному изменению лекарственного препарата» и какие показатели об этом свидетельствуют? (ОФС.1.1.0009.18, стр. 216)

4. В результате анализа ЛС по показателю «Чистота» выявлено 0,001% (10 ppm) неидентифицированной примеси, для доказательства которой необходимо проводить стрессовые испытания. Необходимо обосновать теоретически возможную примесь (химизм реакций) и влияние наиболее вредных факторов внешней среды: высокие и низкие температуры, свет, влага и др.

Указать количество серий, необходимых для стрессовых испытаний ФС, интервал температур, влажности и др., а также условия испытаний фотостабильности (ОФС.1.1.0009.18, стр. 219).

5. Какой план изучения стабильности может быть предложен: полный, сокращенный (с использованием метода крайних вариантов или матричный метод) для данной конкретной ЛС? Дайте представление об этих методах (ОФС.1.1.0009.18, стр. 220-223).

6. Указать требования к выбору серий при изучении стабильности данного ЛС (ОФС.1.1.0009.18, стр. 229-230).

7. Сформулировать требования к упаковке данного ЛС при изучении его стабильности в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0009.18 (стр. 231-232).

8. Сформулировать требования к условиям хранения данного ЛС при изучении стабильности (ОФС.1.1.0009.18, стр. 233-238). Как учитывается влияние климатической зоны, в которой предполагается применение данной ЛС, при изучении стабильности?

9. Указать, в каких случаях отсутствует обязательство проводить дальнейшее изучение стабильности? Какие обязательства должны быть приняты для продолжения программ изучения стабильности? Нужно ли продолжение программы изучения стабильности, исходя из данных Приложения? (ОФС.1.1.0009.18, стр. 242)

10. Дать определение указанного типа ЛП. Указать особенности изучения стабильности, временные точки предполагаемого срока годности и показатели качества, по которым проводятся испытания ЛП:

10.1. Разведенные/восстановленные ЛП (ОФС.1.1.0009.18, стр. 246-247).

10.2. ЛП во время их применения после вскрытия первичной многодозовой упаковки (ОФС.1.1.0009.18, стр. 244-246).

10.3. ЛС растительного происхождения (ОФС.1.1.0009.18, стр. 248-250).

10.4. Стерильные ЛП (ОФС.1.1.0009.18, стр. 247-248).

Вариант 1

Хондроксид форте, капсулы 250 мг

Состав: Хондроитина сульфат натрия – 250 мг

Вспомогательное вещество: тальк — 5/10 мг

Состав оболочки капсулы (корпуса и крышечки): индиго кармин; титана диоксид; желатин

Масса капсулы: 500 мг

Срок годности: 2 года

Для исследования стабильности были отобраны три опытно-промышленные партии 1011015, 1021015 и 1031015.

Первичная упаковка — контурная ячейковая упаковка из фольги алюминиевой печатной лакированной и пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ). Вторичная упаковка - пачка из картона.

Ранее производитель выпускал Хондроксид форте, капсулы 500 мг, с той же системой упаковки.

Приложения 1.1-1.3.

Вариант 2

Мелоксикам, таблетки 20 мг

Состав: Мелоксикам – 20,0 мг

Вспомогательные вещества:

Сахароза 30,0 мг

Лактозы моногидрат 8,0 мг

Кальция стеарата моногидрат 2,5 мг

Целлюлоза микрокристаллическая 100,0 мг

Масса таблетки: 160 мг

Срок годности: 3 года

Для исследования стабильности были отобраны три опытно-промышленные партии 3451110, 3451111 и 3451112.

Первичная упаковка — контурная ячейковая упаковка из фольги алюминиевой печатной лакированной и пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ). Вторичная упаковка - пачка из картона.

Ранее производитель выпускал Мелоксикам, капсулы 20 мг, с той же системой упаковки.

Приложение 2.1-2.3.

Вариант 3

Бисопролол, таблетки с пленочной оболочкой 10 мг

Состав: Бисопролола фумарат	10,0
Целлюлоза микрокристаллическая	100,0
Кросповидон	2,5
Магния стеарат	2,5
Титана диоксид	0,3
Гипромеллоза	2,0
Тальк	0,7
Масса таблетки с оболочкой	117,0

Срок годности: 3 года

Для исследования стабильности были отобраны три опытно-промышленные партии 11237, 12237 и 13237.

По 10 таблеток в блистер из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3, 5 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещены в картонную пачку.

Ранее производитель выпускал Бисопролол АМЛ, таблетки с пленочной оболочкой (Бисопролол 10 мг + Амлодипин 5 мг), с той же системой упаковки.

Приложение 3.1-3.3.

Вариант 4

Фурацилин, таблетки 20 мг

Состав: фурацилин 0,02 г

Вспомогательное вещество: натрия хлорид 0,82 г

Масса таблетки: 0,84 г

Срок годности: 5 лет

Для исследования стабильности были отобраны две опытно-промышленные партии 1015 и 1016.

Первичная упаковка — контурная ячейковая упаковка из фольги алюминиевой печатной лакированной и пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ). Вторичная упаковка - пачка из картона.

Ранее производитель выпускал Фурацилин, раствор для наружного применения, спиртовой 0,066%.

Приложение 4.1-4.2.

Приложение 1.1. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ

Препарат: Хондроксид форте, капсулы 250 мг в упаковке ПВХ/ПВДХ. Партия 1011015

в условиях хранения: при температуре 25±2°C и влажности 60±5%

Срок хранения, мес.	Описание	Подлинность	Однородность по массе	Растворение, %	Однородность дозирования	Микробиологическая чистота	Количественное определение, мг
Нормы по НД	Желатиновые капсулы от светло-голубого до голубого цвета.	А. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора СО хондроитина сульфата натрия, приготовленных для количественного определения, в области от 450 нм до 600 нм должны иметь максимум поглощения при одной и той же длине волны Б. Цветная реакция с раствором карбазола. появление розового окрашивания, через 2 часа переходящего в фиолетовое	ГФ XIII, 500,0 мг (от 475,0 мг до 525,0 мг)	Не менее 75% (Q) хондроитина сульфата натрия через 45 мин	ГФ XIII, способ 2 AV критерий ≥ 1,5	Категория 3 А	От 225 до 275 мг хондроитина сульфата натрия в одной капсуле
0	Желатиновые капсулы от светло-голубого до голубого цвета.	А. Подтверждена Б. Подтверждена	511,0 мг	94,2%	2,8	Выдерживает испытание	256,6 мг
3	-	-	492,4 мг	90,5%	-	-	253,7 мг
6	-	-	494,8 мг	96,1%	-	-	252,9 мг
9	-	-	486,4 мг	101,8%	-	-	253,8 мг
12	-	-	514,3 мг	90,0%	-	-	246,7 мг
18	-	-	503,8 мг	77,9%	-	-	237,6 мг
24	Желатиновые капсулы от светло-голубого до голубого цвета.	-	505,3 мг	103,5%	-	Выдерживает испытание	258,8 мг

Приложение 1.2. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ

Препарат: Хондроксид форте, капсулы 250 мг в упаковке ПВХ/ПВДХ. Партия 1021015

в условиях хранения: при температуре 25±2°C и влажности 60±5%

Срок хранения, мес.	Описание	Подлинность	Однородность по массе	Растворение, %	Однородность дозирования	Микробиологическая чистота	Количественное определение, мг
Нормы по НД	Желатиновые капсулы от светло-голубого до голубого цвета.	А. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора СО хондроитина сульфата натрия, приготовленных для количественного определения, в области от 450 нм до 600 нм должны иметь максимум поглощения при одной и той же длине волны Б. Цветная реакция с раствором карбазола. появление розового окрашивания, через 2 часа переходящего в фиолетовое	ГФ XIII, 500,0 мг (от 475,0 мг до 525,0 мг)	Не менее 75% (Q) хондроитина сульфата натрия через 45 мин	ГФ XIII, способ 2 AV критерий ≥ 1,5	Категория 3 А	От 225 до 275 мг хондроитина сульфата натрия в одной капсуле
0	Желатиновые капсулы от светло-голубого до голубого цвета.	А. Подтверждена Б. Подтверждена	512,3 мг	93,7%	3,2	Выдерживает испытание	264,7 мг
3	-	-	488,4 мг	91,4%	-	-	253,7 мг
6	-	-	479,4 мг	86,3%	-	-	252,0 мг
9	-	-	489,7 мг	99,4%	-	-	223,1 мг
12	-	-	494,1 мг	97,2%	-	-	226,5 мг
18	-	-	510,5 мг	89,0%	-	-	237,4 мг
24	Желатиновые капсулы от светло-голубого до голубого цвета.	-	516,4 мг	86,9%	-	Выдерживает испытание	238,4 мг

Приложение 1.3. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ

Препарат: Хондроксид форте, капсулы 250 мг в упаковке ПВХ/ПВДХ. Партия 1031015

в условиях хранения: при температуре 25±2°C и влажности 60±5%

Срок хранения, мес.	Описание	Подлинность	Однородность по массе	Растворение, %	Однородность дозирования	Микробиологическая чистота	Количественное определение, мг
Нормы по НД	Желатиновые капсулы от светло-голубого до голубого цвета.	А. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора СО хондроитина сульфата натрия, приготовленных для количественного определения, в области от 450 нм до 600 нм должны иметь максимум поглощения при одной и той же длине волны Б. Цветная реакция с раствором карбазола. появление розового окрашивания, через 2 часа переходящего в фиолетовое	ГФ XIII, 500,0 мг (от 475,0 мг до 525,0 мг)	Не менее 75% (Q) хондроитина сульфата натрия через 45 мин	ГФ XIII, способ 2 AV критерий $\geq 1,5$	Категория 3 А	От 225 до 275 мг хондроитина сульфата натрия в одной капсуле
0	Желатиновые капсулы от светло-голубого до голубого цвета.	А. Подтверждена Б. Подтверждена	500,6 мг	98,9%	2,7	Выдерживает испытание	256,6 мг
3	-	-	502,7 мг	91,2%	-	-	253,7 мг
6	-	-	488,9 мг	90,7%	-	-	252,9 мг
9	-	-	476,5 мг	99,8%	-	-	253,8 мг
12	-	-	494,0 мг	87,4%	-	-	246,7 мг
18	-	-	501,7 мг	87,0%	-	-	257,8 мг
24	Желатиновые капсулы от светло-голубого до голубого цвета.	-	521,8 мг	87,5%	-	Выдерживает испытание	258,8 мг

Приложение 2.1. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИПрепарат: Мелоксикам таблетки, 20 мг Партия №: **3451110**

Условия хранения: (25±2)°С / (60±5) % отн. влажность.

Упаковка: ПВХ/фольга алюминиевая

Показатели	Метод	Спецификация	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.	36 мес.
Описание	Визуальный	Таблетки от голубого до светло-синего цвета, круглые, двояковыпуклые, допускается наличие вкраплений	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Подлинность	СФМ	Ультрафиолетовый спектр испытуемого раствора в области от 340 до 390 нм имеет максимум поглощения при (375±5) нм	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Средняя масса и однородность по массе	ГФ XII	160 мг ± 15% (от 136 до 184 мг)	170	174	170	165	150	172	168	170
Распадаемость	ГФ XI	Должны распадаться не более чем в течение 1 ч в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты	33 мин	41 мин	45 мин	29 мин	33 мин	30 мин	30 мин	30 мин
Микробиологическая чистота	ГФ XI	Категория 3 Б	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Количественное определение	Спектрофотометрический	Мелоксикам: от 17 до 23 мг в одной таблетке	23,0	17,2	18,2	20,0	20,9	18,4	18,4	19,0

Приложение 2.2. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИПрепарат: Мелоксикам таблетки, 20 мг Партия №: **3451111**

Условия хранения: (25±2)°С / (60±5) % отн. влажность.

Упаковка: ПВХ/фольга алюминиевая

Показатели	Метод	Спецификация	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.	36 мес.
Описание	Визуальный	Таблетки от голубого до светло-синего цвета, круглые, двояковыпуклые, допускается наличие вкраплений	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Подлинность	СФМ	Ультрафиолетовый спектр испытуемого раствора в области от 340 до 390 нм имеет максимум поглощения при (375±5) нм	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Средняя масса и однородность по массе	ГФ XII	160 мг ± 15% (от 136 до 184 мг)	156	177	185	145	167	172	154	163
Распадаемость	ГФ XI	Должны распадаться не более чем в течение 1 ч в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты	38 мин	37 мин	49 мин	62 мин	43 мин	28 мин	40 мин	55 мин
Микробиологическая чистота	ГФ XI	Категория 3 Б	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Количественное определение	СФМ	Мелоксикам: от 17 до 23 мг в одной таблетке	21,9	16,9	19,5	20,9	17,9	19,4	17,8	22,1

Приложение 2.3. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИПрепарат: Мелоксикам таблетки, 20 мг Партия №: **3451112**

Условия хранения: (25±2)°С / (60±5) % отн. влажность.

Упаковка: ПВХ/фольга алюминиевая

Показатели	Метод	Спецификация	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.	36 мес.
Описание	Визуальный	Таблетки от голубого до светло-синего цвета, круглые, двояковыпуклые, допускается наличие вкраплений	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Подлинность	СФМ	Ультрафиолетовый спектр испытуемого раствора в области от 340 до 390 нм имеет максимум поглощения при (375±5) нм	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Средняя масса и однородность по массе	ГФ XII	160 мг ± 15% (от 136 до 184 мг)	145	138	165	175	183	132	134	181
Распадаемость	ГФ XI	Должны распадаться не более чем в течение 1 ч в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты	31 мин	39 мин	29 мин	45 мин	48 мин	38 мин	31 мин	38 мин
Микробиологическая чистота	ГФ XI	Категория 3 Б	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Количественное определение	СФМ	Мелоксикам: от 17 до 23 мг в одной таблетке	20,7	19,6	18,5	22,1	21,4	20,4	19,5	21,3

Приложение 3.1. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ

Препарат: Бисопролол таблетки с пленочной оболочкой, 10 мг.

Партия №: 11237

Условия хранения: (25±2)°С / (60±5) % отн. влажность.

Показатели	Метод	Спецификация	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.	36 мес.
Описание	Визуальный	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или белого с едва заметным кремоватым оттенком цвета.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Подлинность	СФМ	Ультрафиолетовый спектр испытуемого раствора имеет максимум поглощения при той же длине волны, что и стандартный раствор	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Средняя масса и однородность по массе	ГФ XII	117 мг ± 15% (от 99 до 135 мг)	115	122	113	103	123	135	132	121
Распадаемость	ГФ XI	Должны распадаться не более чем в течение 1 ч в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты	25 мин	22 мин	28 мин	35 мин	38 мин	35 мин	22 мин	48 мин
Микробиологическая чистота	ГФ XI	Категория 3 Б	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Количественное определение	СФМ	Бисопролол: от 8 до 12 мг в одной таблетке	10,7	11,3	10,9	9,5	10,5	10,3	9,9	11,3

Приложение 3.2. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ

Препарат: Бисопролол таблетки с пленочной оболочкой, 10 мг.

Партия №: 12237

Условия хранения: (25±2)°С / (60±5) % отн. влажность.

Показатели	Метод	Спецификация	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.	36 мес.
Описание	Визуальный	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или белого с едва заметным кремоватым оттенком цвета.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Подлинность	СФМ	Ультрафиолетовый спектр испытуемого раствора имеет максимум поглощения при той же длине волны, что и стандартный раствор	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Средняя масса и однородность по массе	ГФ XII	117 мг ± 15% (от 99 до 135 мг)	116	112	134	122	118	105	124	129
Распадаемость	ГФ XI	Должны распадаться не более чем в течение 1 ч в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты	46 мин	26 мин	29 мин	35 мин	39 мин	25 мин	28 мин	38 мин
Микробиологическая чистота	ГФ XI	Категория 3 Б	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Количественное определение	СФМ	Бисопролол: от 8 до 12 мг в одной таблетке	10,8	11,9	11,5	10,2	12,0	11,3	10,3	10,9

Приложение 3.3. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ

Препарат: Бисопролол таблетки с пленочной оболочкой, 10 мг.

Партия №: 13237

Условия хранения: (25±2)°С / (60±5) % отн. влажность.

Показатели	Метод	Спецификация	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.	36 мес.
Описание	Визуальный	Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или белого с едва заметным кремоватым оттенком цвета.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Подлинность	СФМ	Ультрафиолетовый спектр испытуемого раствора имеет максимум поглощения при той же длине волны, что и стандартный раствор	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Средняя масса и однородность по массе	ГФ XII	117 мг ± 15% (от 99 до 135 мг)	122	101	114	135	128	109	131	118
Распадаемость	ГФ XI	Должны распадаться не более чем в течение 1 ч в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты	23 мин	29 мин	24 мин	25 мин	44 мин	23 мин	37 мин	32 мин
Микробиологическая чистота	ГФ XI	Категория 3 Б	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Количественное определение	СФМ	Бисопролол: от 8 до 12 мг в одной таблетке	11,0	10,3	10,5	9,1	11,3	10,0	10,9	11,5

Приложение 4.1. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИПрепарат: Фурацилин, таблетки 20 мг. Партия **1015**

в условиях хранения: при температуре 25±2°C и влажности 60±5%

Срок хранения, мес.	Описание	Подлинность	Однородность по массе	Растворение, %	Микро-биологическая чистота	Количественное определение, мг
Нормы по НД	Круглые плоскоцилиндрические таблетки желтого цвета с риской с одной стороны	Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора СО нитрофурала, приготовленных для количественного определения, в области от 200 нм до 500 нм должны иметь максимумы поглощения при одной и той же длине волны	ГФ XIII, 840,0 мг (от 798,0 мг до 882,0 мг)	Не менее 75% (Q) нитрофурала через 45 мин	Категория 3 А	От 17 до 23 мг нитрофурала в одной таблетке
0	-	Подтверждена	811,0 мг	94,2%	Выдерживает испытание	17,6 мг
3	-	-	855,4 мг	90,5%	-	20,7 мг
6	-	-	864,8 мг	96,1%	-	22,9 мг
9	-	-	866,0 мг	91,8%	-	18,8 мг
12	-	-	814,4 мг	90,0%	-	21,7 мг
18	-	-	830,2 мг	78,0%	-	20,8 мг
24	-	-	805,4 мг	99,5%	-	18,8 мг
36	-	-	799,8 мг	79,0%	-	19,6 мг
48	-	-	834,8 мг	89,1%	-	19,4 мг
60	Круглые плоскоцилиндрические таблетки темно-желтого цвета с риской с одной стороны	-	866,1 мг	76,1%	Выдерживает испытание	22,4 мг

Приложение 4.2. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИПрепарат: Фурацилин, таблетки 20 мг. Партия **1016**

в условиях хранения: при температуре 25±2°C и влажности 60±5%

Срок хранения, мес.	Описание	Подлинность	Однородность по массе	Растворение, %	Микро-биологическая чистота	Количественное определение, мг
Нормы по НД	Круглые плоскоцилиндрические таблетки желтого цвета с риской с одной стороны	Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора СО нитрофурала, приготовленных для количественного определения, в области от 200 нм до 500 нм должны иметь максимумы поглощения при одной и той же длине волны	ГФ XIII, 840,0 мг (от 798,0 мг до 882,0 мг)	Не менее 75% (Q) нитрофурала через 45 мин	Категория 3 А	От 17 до 23 мг нитрофурала в одной таблетке
0	-	Подтверждена	812,8 мг	90,2%	Выдерживает испытание	18,1 мг
3	-	-	875,9 мг	90,4%	-	21,7 мг
6	-	-	861,5 мг	94,1%	-	21,9 мг
9	-	-	869,1 мг	91,7%	-	19,9 мг
12	-	-	824,8 мг	91,0%	-	21,9 мг
18	-	-	850,4 мг	78,6%	-	23,8 мг
24	-	-	855,2 мг	93,5%	-	19,8 мг
36	-	-	818,8 мг	79,0%	-	18,0 мг
48	-	-	839,8 мг	86,6%	-	18,4 мг
60	-	-	877,0 мг	73,1%	Выдерживает испытание	21,9 мг

Номера заданий к семинару «Стабильность лекарственных средств»

№	Вариант	Задание (п. 10)
1	1	1
2		2
3		3
4		4
5	2	1
6		2
7		3
8		4
9	3	1
10		2
11		3
12		4
13	4	1
14		2
15		3
16		4

Ответы на тестовые задания

№	Ответ	№	Ответ
1	2	11	3
2	3	12	3
3	4	13	2
4	1	14	3
5	1	15	1
6	3	16	2
7	2	17	4
8	4	18	2
9	1	19	3
10	1	20	2

Приложение 5

Хранение лекарственных средств

ОФС.1.1.0010.18
Взамен ОФС.1.1.0010.15

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к хранению фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов и распространяется на все организации, в которых имеет место хранение лекарственных средств, с учетом вида деятельности организации.

Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов осуществляется в соответствии с ОФС "Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов".

Хранение - процесс хранения лекарственных средств до момента их использования в пределах установленного срока годности, являющийся составной частью обращения лекарственных средств.

Общие требования к помещениям для хранения лекарственных средств и организации их хранения

Хранение лекарственных средств должно осуществляться в предназначенных для этих целей помещениях. Устройство, состав, размеры площадей помещений для хранения, их эксплуатация и оборудование должны обеспечивать надлежащие условия хранения различных групп лекарственных средств.

Комплекс помещений для хранения должен включать:

- помещение (зону) приемки, предназначенную для распаковки и приема упаковок с лекарственными средствами и их предварительного осмотра;
- помещение (зону) для отбора проб лекарственных средств в соответствии с требованиями ОФС "Отбор проб";
- помещение (зону) для карантинного хранения лекарственных средств;
- помещения для лекарственных средств, требующих особых условий хранения;
- помещение (зону) для хранения забракованных, возвращенных, отозванных и/или лекарственных средств с истекшим сроком годности.

Указанные лекарственные средства и места их хранения должны быть четко обозначены.

Зона хранения выделяется в общем помещении для хранения при отсутствии отдельного изолированного помещения.

Отделка помещений для хранения лекарственных средств должна отвечать действующим санитарно-гигиеническим требованиям, внутренние поверхности стен и потолков должны быть гладкими, допускающими возможность

проведения влажной уборки.

В каждом помещении для хранения необходимо поддерживать климатический режим, соблюдая температуру и влажность воздуха, установленные фармакопейной статьей или нормативной документацией на лекарственные средства. Необходимый воздухообмен в помещениях для хранения создается с помощью кондиционеров, приточно-вытяжной вентиляции или другого оборудования. Естественное и искусственное освещение в помещениях для хранения должно обеспечивать точное и безопасное осуществление всех выполняемых в помещении операций. При необходимости должна быть обеспечена защита лекарственных средств от солнечного излучения.

Помещения для хранения лекарственных средств должны быть оснащены необходимым количеством поверенных в установленном порядке средств измерений (термометрами, гигрометрами, психрометрами и др.) для контроля и регистрации температуры и влажности, осуществляемых не реже одного раза в сутки. Средства измерений размещаются на расстоянии не менее 3 м от дверей, окон и отопительных приборов в доступном для считывания показаний месте, на высоте 1,5 - 1,7 м от пола. При этом их рекомендуется размещать в местах, где имеется наибольшая вероятность колебаний температуры и влажности или наиболее часто наблюдаются отклонения от требуемых параметров.

Регистрационные записи должны демонстрировать установленные для помещений режимы температуры и влажности, а при их несоответствии - корректирующие действия.

Помещения для хранения должны быть оборудованы достаточным количеством шкафов, сейфов, стеллажей, подтоварников, поддонов. Оборудование должно находиться в хорошем состоянии и быть чистым.

Стеллажи, шкафы и другое оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы обеспечить доступ к лекарственным средствам, свободный проход персонала и, в случае необходимости, доступность погрузочно-разгрузочных работ, а также доступность оборудования, стен, пола помещения для уборки.

В помещениях для хранения лекарственных средств должен поддерживаться надлежащий санитарный режим. Периодичность и методы уборки помещений должны соответствовать требованиям нормативных документов. Используемые санитарно-дезинфицирующие средства должны быть безопасными, риск загрязнения этими средствами лекарственных средств, находящихся на хранении, должен быть исключен.

Должны быть разработаны специальные инструкции по уборке разлитых или рассыпанных лекарственных средств с целью полного устранения и предотвращения загрязнения других лекарственных средств.

При выполнении работ в помещениях для хранения лекарственных средств сотрудники должны носить специальную одежду и обувь, соблюдать правила личной гигиены.

В помещениях для хранения лекарственные средства размещают в

соответствии с условиями хранения, указанными в фармакопейной статье или нормативной документации на лекарственные средства, с учетом их физико-химических и опасных свойств, фармакологического и токсикологического действия, вида лекарственной формы лекарственного препарата и способа его применения, агрегатного состояния лекарственного средства. При использовании компьютерных технологий допускается размещение лекарственных средств по алфавитному принципу, по кодам.

Стеллажи, шкафы, полки, предназначенные для хранения лекарственных средств, должны быть идентифицированы. Также необходимо идентифицировать хранящиеся лекарственные средства с помощью стеллажной карты, при использовании компьютерных технологий - с помощью кодов и электронных устройств.

При ручном способе разгрузочно-погрузочных работ высота укладки лекарственных средств не должна превышать 1,5 м. При использовании механизированных устройств при проведении разгрузочно-погрузочных работ лекарственные средства должны храниться в несколько ярусов. При этом общая высота размещения лекарственных средств на стеллажах не должна превышать возможности погрузочно-разгрузочных механизмов.

Лекарственные средства в помещениях для хранения должны размещаться в шкафах, на стеллажах, подтоварниках, поддонах и др. Не допускается размещение лекарственных средств на полу без поддона. Поддоны могут располагаться на полу в один ряд или на стеллажах в несколько ярусов, в зависимости от высоты стеллажа. Не допускается размещение поддонов с лекарственными средствами в несколько рядов по высоте без использования стеллажей.

При создании условий хранения отдельно взятого лекарственного средства необходимо руководствоваться требованиями, указанными в фармакопейной статье или нормативной документации на это лекарственное средство, установленными производителем (разработчиком) лекарственного средства на основании результатов исследования стабильности в соответствии с ОФС "Стабильность и сроки годности лекарственных средств".

Хранение лекарственных средств осуществляется в упаковке (потребительской, групповой), соответствующей требованиям нормативной документации на это лекарственное средство.

Хранение лекарственных средств осуществляется при относительной влажности $60 \pm 5\%$ в зависимости от соответствующей климатической зоны (I, II, III, IVA, IVB), если специальные условия хранения не указаны в нормативной документации.

Лекарственные средства следует хранить так, чтобы не допустить их загрязнения, смешивания и перекрестной контаминации. Необходимо избегать посторонних запахов в помещениях для хранения.

Должна быть внедрена установленная в организации система учета лекарственных средств с ограниченным сроком годности. Если на хранении находятся нескольких серий одного наименования лекарственного средства, то

для использования в первую очередь должно быть взято лекарственное средство, срок годности которого истекает раньше, чем у других.

Забракованные лекарственные средства должны быть идентифицированы и храниться в соответствующем помещении (зоне) в условиях, не допускающих их несанкционированного использования.

Особенности хранения отдельных групп лекарственных средств

Лекарственные средства, обладающие опасными свойствами (огнеопасные, взрывоопасные, радиофармацевтические, едкие, коррозионные, газы сжатые и сжиженные и др.), следует хранить в специально устроенных помещениях, оборудованных дополнительными средствами безопасности и охраны. При хранении необходимо обеспечить сохранность и заявленное качество лекарственных средств, предотвратить возможность проявления лекарственными средствами своих опасных свойств и создать безопасные условия труда сотрудников, осуществляющих работу с такими лекарственными средствами.

При устройстве помещений и организации хранения опасных лекарственных средств необходимо руководствоваться требованиями федеральных законов и нормативных правовых актов Российской Федерации.

Хранение наркотических и психотропных лекарственных средств должно осуществляться в соответствии с федеральными законами и нормативными правовыми актами Российской Федерации.

При хранении лекарственных средств, требующих защиты от влияния факторов внешней среды (света, температуры, атмосферного состава воздуха и др.), необходимо обеспечить указанный в фармакопейной статье или нормативной документации режим хранения. Отклонения от регламентируемых условий допускаются однократно только на краткосрочный период (не более 24 ч), если при этом специальные условия, например, постоянное хранение в холодном месте, не оговорены отдельно.

Лекарственные средства, которые под действием световой энергии могут изменять свои свойства (окисляться, восстанавливаться, разлагаться, изменять свой цвет и т.п.), являются фото- или светочувствительными; лекарственные средства, устойчивые к действию света, - фотостабильными. Влияние световой энергии может проявляться в воздействии прямых солнечных лучей, рассеянного света видимой области светового спектра и излучения ультрафиолетовой области.

Маркировка светочувствительных лекарственных средств, как правило, содержит указание: "Хранить в защищенном от света месте". Лекарственные средства, требующие защиты от действия света, должны храниться в помещениях или специально оборудованных зонах, обеспечивающих защиту от естественного и искусственного освещения. Фармацевтические субстанции, требующие защиты от действия света, следует хранить либо в упаковке из светозащитных материалов, либо в темном помещении или шкафах. Если в

качестве упаковки особо чувствительных к свету фармацевтических субстанций используется тара стеклянная для лекарственных средств, необходимо тару оклеить черной светонепроницаемой бумагой.

Светочувствительные лекарственные препараты должны быть упакованы в светозащитную вторичную (потребительскую) упаковку и/или должны храниться в защищенном от света месте.

Лекарственные средства, которые при контакте с водой, влагой могут выделять газы и т.п., являются влагочувствительными. Маркировка влагочувствительных лекарственных средств, как правило, содержит указание: "Хранить в сухом месте". При хранении таких лекарственных средств необходимо создать условия, чтобы относительная влажность воздуха не превышала 50% при комнатной температуре (при нормальных условиях хранения) или эквивалентном давлении паров при другой температуре. Выполнение требования также предусматривает хранение влагочувствительного лекарственного средства в воздухонепроницаемой (влагонепроницаемой) потребительской упаковке, обеспечивающей указанную защиту и соблюдение условий хранения при обращении лекарственного средства.

Для поддержания низкого содержания влаги при хранении лекарственных средств в установленных случаях используют осушающие вещества при условии исключения их прямого контакта с лекарственным средством.

Лекарственные средства с гигроскопическими свойствами необходимо хранить при относительной влажности не более 50% в упаковке, представляющей собой тару стеклянную для лекарственных средств, герметично укупоренную, или в упаковке с дополнительной защитой, например, в мешке из полиэтиленовой пленки, в соответствии с требованиями фармакопейной статьи или нормативной документации.

Некоторые группы лекарственных средств изменяют свои свойства под влиянием газов атмосферного воздуха, таких как кислород или углерода диоксид. Для обеспечения защиты лекарственных средств от воздействия газов хранение лекарственных средств рекомендуется осуществлять в герметичной упаковке из материалов, не проницаемых для газов. Упаковка, по возможности, должна быть заполнена доверху и укупорена герметично.

Лекарственные средства, представляющие собой собственно летучие лекарственные средства или лекарственные средства, содержащие летучий растворитель; растворы и смеси летучих веществ; лекарственные средства, разлагающиеся с образованием летучих продуктов, требуют создания условий хранения, защищающих их от улетучивания и высыхания. Рекомендуется хранить лекарственные средства в прохладном месте, в герметически укупоренной упаковке из непроницаемых для улетучивающихся веществ материалов или в первичной и вторичной (потребительской) упаковке в соответствии с требованиями, указанными в фармакопейной статье или нормативной документации.

Лекарственные средства, представляющие собой фармацевтические

субстанции, содержащие кристаллизационную воду (кристаллогидраты), проявляют свойства гигроскопичных веществ. Хранение кристаллогидратов рекомендуется осуществлять в герметично укупоренной упаковке в соответствии с требованиями, указанными в фармакопейной статье или нормативной документации.

Лекарственные средства, изменяющие свои свойства под действием температуры окружающей среды, являются термочувствительными. Лекарственные средства могут изменять свои свойства под воздействием комнатной и более высокой температуры или под воздействием пониженной температуры, в том числе при замораживании.

При хранении термочувствительных лекарственных средств необходимо обеспечить температурный режим, регламентированный требованиями фармакопейной статьи или нормативной документации, указанный на первичной и/или на вторичной (потребительской) упаковке лекарственного средства.

Термочувствительные лабильные лекарственные средства следует хранить в специально оборудованных помещениях (холодильных камерах) или в помещениях для хранения, оснащенных достаточным количеством холодильных шкафов, холодильников. Для хранения термочувствительных (термолабильных) лекарственных средств также могут использоваться фармацевтические холодильники или холодильники для крови и ее препаратов.

Допускается хранение термочувствительных (термолабильных) препаратов в объемах "балк-контейнер" и "паллета" в промышленных холодильниках.

Надлежащее качество иммунобиологических лекарственных средств, безопасность и эффективность их применения обеспечивается системой "холодовой цепи", которая должна выполняться на всех четырех ее уровнях.

В холодильниках (камерах, шкафах) должна быть установлена температура, соответствующая температурному режиму хранения находящихся в них лекарственных средств. Хранение иммунобиологических лекарственных препаратов должно осуществляться при температуре не выше 8 °С. К каждой упаковке иммунобиологического лекарственного препарата в холодильнике должен быть обеспечен доступ охлажденного воздуха. Не допускается совместное хранение в холодильнике иммунобиологических лекарственных препаратов с другими лекарственными средствами.

Для мониторинга температурного режима хранения термолабильных лекарственных средств все холодильники (камеры, шкафы) должны быть обеспечены термометрами.

Непрерывный контроль температурного режима при хранении термочувствительных (термолабильных) лекарственных средств в холодильных камерах, шкафах, холодильниках осуществляют с помощью термографов и терморегистраторов, показания которых, в случае иммунобиологических лекарственных препаратов, регистрируют не реже двух раз в сутки.

Температурный режим на полках холодильника различен: температура ниже возле морозильной камеры, выше - возле открываемой дверной панели.

Обеспечение холодного места подразумевает хранение лекарственных средств в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, не допуская замораживания. Хранение в прохладном месте подразумевает хранение лекарственных средств при температуре от 8 до 15 °С. В этом случае допускается хранение лекарственных средств в холодильнике, за исключением лекарственных средств, которые при хранении в условиях температурного режима холодильника ниже 8 °С могут изменить свои физико-химические характеристики, например, настойки, жидкие экстракты и др. Хранение при комнатной температуре подразумевает температурный режим от 15 до 25 °С или, в зависимости от климатических условий, до 30 °С. Хранение в морозильной камере обеспечивает температурный режим лекарственных средств от -5 до -18 °С. Хранение в условиях глубокого замораживания предусматривает температурный режим ниже -18 °С.

Лекарственные средства целесообразно размещать в зонах и на полках холодильника, соответствующих их температурному режиму хранения. Не допускается хранение иммунобиологических лекарственных препаратов на дверной панели холодильника.

В помещениях для хранения необходимо обеспечить условия хранения лекарственных средств, требующих защиты от воздействия пониженной температуры, для которых в фармакопейной статье или нормативной документации установлен нижний предел температурного режима хранения.

Не допускается подвергать замораживанию лекарственные средства, имеющие соответствующие требования в фармакопейной статье или нормативной документации и указанные на первичной или вторичной упаковке, в том числе препараты инсулина, адсорбированные иммунобиологические препараты и др.

Не допускается подвергать замораживанию лекарственные средства, помещенные в упаковку, способную разрушаться при замораживании, например, лекарственные препараты в ампулах, стеклянных флаконах и др.

Используемые в фармакопее определения, характеризующие температурные режимы хранения лекарственных средств, приведены в таблице.

Необходимо обеспечить соблюдение условий хранения лекарственных средств и сохранения их целостности при транспортировании.

Для лекарственных средств, особо чувствительных к изменению температурного режима (вакцины, сыворотки и другие иммунобиологические лекарственные препараты, лекарственный препарат инсулина и др.), при транспортировании должен соблюдаться регламентируемый фармакопейной статьей или нормативной документацией температурный режим.

**Определения,
характеризующие режимы хранения лекарственных средств**

Режим хранения	Температурный интервал, °С
Хранить при температуре не выше 30 °С	от 2 до 30 °С
Хранить при температуре не выше 25 °С	от 2 до 25 °С
Хранить при температуре не выше 15 °С	от 2 до 15 °С
Хранить при температуре не выше 8 °С	от 2 до 8 °С
Хранить при температуре не ниже 8 °С	от 8 до 25 °С
Хранить при температуре от 15 до 25 °С	от 15 до 25 °С
Хранить при температуре от 8 до 15 °С	от 8 до 15 °С
Хранить при температуре от -5 до -18 °С	от -5 до -18 °С
Хранить при температуре ниже -18 °С	от -18 °С
Не требует специальных условий хранения	от 15 до 25 °С без требований к свето- и влагозащитной упаковке
Не замораживать	Не ниже +2 °С, если иное не указано в фармакопейной статье или нормативной документации

Список рекомендуемой литературы

Основная

1. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIII изд.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIV изд.
3. Государственная Фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XI изд. – вып. 1 и 2.
4. ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»
5. ОФС.1.1.0010.18 «Хранение лекарственных средств»
6. ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств»

Дополнительная

1. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций».
2. ГОСТ Р 57129-2016 Лекарственные средства для медицинского применения. Часть 1. Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения.
3. ICH Q1A:2003 «Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов» Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных средств для медицинского применения (ICH Q1A «Stability testing of new drug substances and products», IDT. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH).