

Указание условий хранения лекарственных средств в нормативной документации и на макетах упаковки. Актуальные вопросы

И. А. Прокопов, Е. Л. Ковалева, Л. И. Митькина, А. В. Пичугин

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 25.03.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: Рассмотрены вопросы, касающиеся указания условий хранения лекарственных средств: описаны подходы к указанию температурного режима, к интерпретации термина «сухое место». Даны рекомендации по установлению условий хранения стерильных лекарственных препаратов после разведения. Сделано заключение, что унификация и стандартизация формулировок, используемых для обозначения условий хранения, указание необходимых предупредительных надписей на упаковке в конечном итоге позволит сохранить качество и гарантировать должный терапевтический эффект и безопасность продукта в течение всего срока годности.

Ключевые слова: условия хранения; сухое место; упаковка; маркировка.

Библиографическое описание: Прокопов ИА, Ковалева ЕЛ, Митькина ЛИ, Пичугин АВ. Указание условий хранения лекарственных средств в нормативной документации и на макетах упаковки. Актуальные вопросы. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 26–30.

Способность лекарственного средства сохранять свои свойства в установленных нормативной документацией пределах и таким образом обеспечивать надлежащую эффективность и безопасность медицинского применения в течение всего срока годности зависит от многих факторов: природы действующего и вспомогательных веществ, лекарственной формы, вида упаковки и упаковочных материалов, температурного режима хранения и т.д. В процессе исследования стабильности лекарственных средств изучается совокупное влияние всех таких факторов, что позволяет установить срок годности и предложить оптимальные условия хранения лекарственного средства. При этом под оптимальными условиями хранения понимаются условия, при которых лекарственное средство максимально стабильно и которые, в то же время, являются удобными и понятными для потребителя, и возможность обеспечения которых, на всех этапах обращения лекарственного средства, не затруднена (при безусловном сохранении потребительских свойств). Требования к указанию условий хранения лекарственных средств, выносимые на упаковку и приведенные в инструкции по применению и в нормативной документации, должны быть стандартизованными, понятными для специалистов в сфере обращения лекарственных средств и потребителям.

В частных и общих статьях на препараты в Государственной фармакопее X изд. (ГФ X) [1] температурные условия хранения либо указывались с использованием общей терминологии, например, «хранить в сухом, прохладном, защищенном от света месте» (например, фармакопейная статья (ФС) на таблетки аскорбиновой кислоты), либо не указывались вообще, например «Список Б» (например, ФС на таблетки апрессина). ГФ X [1] и Государственная фармакопее XI изд. (ГФ XI) [2] предлагали общие термины для обозначения температуры, при этом под «холодной», «прохладной» подразумевалась температура от

12 до 15 °С, под «комнатной» — от 18 до 20 °С, при этом уточнений относительно сферы применения данных терминов дано не было. Очевидно, что обеспечение указанных температурных режимов вне специализированных учреждений представляет определенные трудности.

Изданная в 2007 году Государственная фармакопее XII изд. (ГФ XII) [3] также включает термины «холодное» и «прохладное» место, «комнатная» температура, однако значение некоторых понятий было пересмотрено, а перечень терминов дополнен. Включен термин «в холодильнике», соответствующий температуре от 2 до 8 °С, и термин «глубокое охлаждение», соответствующий температуре ниже минус 15 °С. Согласно ГФ XII, «холодному» или «прохладному» месту эквивалентна температура от 8 до 15 °С, а под «комнатной» температурой подразумевается интервал от 15 до 25 °С. При этом ГФ XII не предусматривает использование указанных терминов для определения условий хранения, так как температурный режим хранения должен указываться в числовом выражении в градусах Цельсия.

В соответствии с руководством Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [4] в ГФ XII включена таблица, в которой приведена расшифровка рекомендуемых температурных условий хранения ЛС (табл. 1).

Таким образом, в ГФ XII впервые приведены указания на формулировки температурных условий хранения лекарственных средств.

Введение в действие ГФ XII, в целом гармонизированной с зарубежной нормативно-правовой базой, позволило во многом упорядочить и стандартизовать требования к указаниям условий хранения в нормативной документации, инструкции по применению и на макетах упаковки. Однако, некоторые вопросы по-прежнему остаются дискуссионными и требующими обсуждения.

Актуальным является вопрос о необходимости указания как верхнего, так и нижнего значения температурного режима хранения в градусах Цельсия. Указание только одного значения (например, «Хранить при температуре не выше 8 °C») не несет для потребителя, не владеющего используемой в Государственной фармакопее терминологией, полной информации, необходимой для обеспечения надлежащего режима хранения лекарственного средства. В связи с этим, при необходимости условия хранения должны дополняться предупредительными указаниями (например, «Не замораживать»).

Требования ГФ XII и ГФ XIII во многом гармонизированы с зарубежными подходами. В частности, используемые температурные интервалы и соответствующие им термины соответствуют принятым в руководствах Европейского медицинского агентства (ЕМА) [5] и ВОЗ [4], являющихся основополагающими руководящими документами в странах Европейского Союза (ЕС). Однако существует ряд принципиальных различий, одно из которых заключается в том, что в странах ЕС условия хранения, которые наносятся на упаковку и приводятся в инструкции по применению, зависят от объема представленных данных по изучению стабильности.

Согласно руководству ЕМА [5] и руководству Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH) «Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1A(R2) // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use» (Испытания стабильности новых лекарственных субстанций и препаратов) [6], исследование стабильности лекарственных средств проводят в трех режимах: долгосрочного хранения ($25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ОВ}$), промежуточного ($30 \pm 2^\circ\text{C}/65 \pm 5\% \text{ОВ}$) и ускоренного ($40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ОВ}$), при этом для регистрации новых фармацевтических субстанций и содержащих их лекарственных препаратов должны быть проведены, как минимум, долгосрочные и ускоренные испытания, указанные в таблице 2.

Если при проведении ускоренных испытаний обнаруживаются значительные изменения, то проводят дополнительные испытания в промежуточных условиях, например, при температуре $30 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $65 \pm 5\%$ в течение 6 мес.

Так, за рубежом при наличии данных, подтверждающих стабильность лекарственного средства в условиях долгосрочных ($25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ОВ}$ или $30 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ОВ}$) и ускоренных испытаний, производитель лекарственного средства вправе не указывать никаких требований о хранении на потребительской упаковке, а в инструкции по применению в этом случае указывают «специальных условий хранения не требуется». При наличии данных, подтверждающих стабильность лекарственного средства в условиях долгосрочных ($25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ОВ}$) и промежуточных ($30 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ОВ}$) испытаний, производитель вправе установить верхний температурный режим, равный 30°C , даже если исследовали не весь срок годности.

В Российской Федерации принят принципиально иной подход как к исследованию стабильности лекарственных средств (различия подробно рассматривались в [7–9]), так и к установлению их сроков годности и условий хранения. Так, согласно «Руковод-

Таблица 1

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ТЕМПЕРАТУРНЫЕ УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ ЛС

Рекомендуемые условия	Расшифровка рекомендуемых условий
Хранить при температуре не выше 30°C	От 2 до 30°C
Хранить при температуре не выше 25°C	От 2 до 25°C
Хранить при температуре не выше 15°C	От 2 до 15°C
Хранить при температуре не выше 8°C	От 2 до 8°C
Хранить при температуре не ниже 8°C	От 8 до 25°C

Таблица 2

УСЛОВИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИСПЫТАНИЙ СТАБИЛЬНОСТИ ЛС

Испытания	Условия испытаний		Минимальная продолжительность, мес.
	Температура, $^\circ\text{C}$	Относительная влажность, %	
Долгосрочные*	25 ± 2	60 ± 5	12
Ускоренные	40 ± 2	75 ± 5	6

* Заявитель вправе выбрать один из двух вариантов условий проведения долгосрочных исследований: $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ОВ}$ или $30 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{ОВ}$

дству по экспертизе лекарственных средств» [9], при изучении стабильности лекарственных средств в Российской Федерации долгосрочные исследования должны проводиться при постоянной (наиболее высокой) температуре заявленного режима хранения в течение всего срока годности. Таким образом, для лекарственных средств, регистрируемых в России, не может быть установлена верхняя граница температурного режима хранения, превышающая температуру, при которой проводилось изучение их стабильности.

Упомянутая выше фраза «специальных условий хранения не требуется», в ряде случаев используемая вместо указания условий хранения за рубежом, в силу своей субъективности и неоднозначности при регистрации лекарственных средств в Российской Федерации не применяется, обязательным требованием является указание условий хранения в градусах Цельсия.

Также к важному вопросу, требующему обсуждения, относится указание о хранении лекарственного средства в «сухом месте». Введенное в ГФ XII понятие «сухое место с требованием к относительной влажности не более 40 % вызвало ряд сложностей в обеспечении таких условий участниками обращения тех лекарственных средств, условиями хранения которых ранее было предусмотрено хранение в «сухом месте».

Начиная с момента выхода ГФ XII, заявители исключали из условий хранения указание о необходимости хранения в сухом месте, в том числе исходя из наличия данных, демонстрирующих стабильность ЛС при относительной влажности 60 %.

Согласно ОФС «Хранение лекарственных средств» во вступившей в действие с 1 января 2016 г. ГФ XIII [10], указание «Хранить в сухом месте» предусмотрено в маркировке влагочувствительных ле-

карственных средств. При хранении таких лекарственных средств необходимо создать условия, чтобы относительная влажность воздуха не превышала 50 % при комнатной температуре (при нормальных условиях) или эквивалентном давлении паров при другой температуре [11].

При этом важно понимать, что хранение лекарственного средства при неконтролируемой высокой влажности (75 % и выше) не гарантирует качество и безопасность препарата. Поэтому в общем случае хранение лекарственных средств рекомендуется осуществлять при относительной влажности 60 ± 5 %, если специальные условия хранения не указаны в нормативной документации.

Для обеспечения указанных условий руководство ВОЗ «Guide to good storage practices for pharmaceuticals» («Руководство по надлежащей практике хранения лекарственных средств») [4] рекомендует указывать фразу «Protect from moisture» («Защищать от влаги»), означающую, что препарат не следует хранить при относительной влажности более 60 %, и препарат следует хранить в контейнере, защищающем от воздействия влаги.

Согласно документу ЕМА «Guideline on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances» («Руководство по декларированию условий хранения для лекарственных препаратов в информации для медицинских препаратов и активных субстанций») [5], лекарственные препараты следует упаковывать в тару, которая обеспечивает стабильность и защищает конечный продукт от порчи/ухудшения. Условия хранения не должны быть использованы для компенсации некачественной/несоответствующей упаковки. В том случае, если препарат чувствителен к воздействию влаги, в зависимости от упаковки возможны следующие указания.

А) «Keep the container tightly closed» — «Хранить в плотно закупоренном контейнере» (в Европейской фармакопее (ЕФ 8.2) [12] в «General Notices» используется термин «In an airtight container» — «в герметичном контейнере»).

Б) «Store in the original package» — «Хранить в оригинальной упаковке».

Примечание: при использовании вышеуказанных формулировок должно быть добавлено пояснение, что препарат чувствителен к воздействию влаги и/или света.

Таким образом, выходом из описанной выше ситуации стало использование вместо фразы «в сухом месте», указания «в защищенном от влаги месте» (в соответствии с рекомендациями ВОЗ) [4]) или «Хранить в плотно закупоренной таре», «Хранить в оригинальной упаковке» (в соответствии с требованиями ЕМА [5] и Европейской фармакопеи [12]).

Согласно ОФС «Хранение лекарственных средств» ГФ XIII [10], лекарственные средства с гигроскопическими свойствами необходимо хранить при относительной влажности не более 50 % в упаковке, представляющей собой стеклянную тару для лекарственных средств, герметично закупоренную, или в упаковке с дополнительной защитой, например в мешке из полиэтиленовой пленки, в соответствии с требованиями фармакопейной статьи или нормативной документации. Для поддержания низкого содер-

жания влаги при хранении лекарственных средств в некоторых случаях используют осушающие вещества при условии исключения их прямого контакта с лекарственным средством.

В Фармакопее США [13] в монографии «Package and Storage Requirements» термин «сухое место» означает место, в котором относительная влажность не превышает 40 % при температуре 20 °С или эквивалентом давлению водяного пара при других температурах. Хранение в контейнере, валидированном/подтвержденном для защиты лекарственных средств от паров влаги, считается хранением в «сухом месте».

В Индийской фармакопее [14] предусмотрено хранение в защищенном от света и влаги месте «Store protected from light and moisture» (при отсутствии указания температурного режима) и хранение в сухом, хорошо вентилируемом месте «Store in a dry, well-ventilated place...» (в случае указания не превышать температуру 30 °С).

В Республике Казахстан для лекарственных средств, легко гидролизующихся под воздействием влаги воздуха, принято использовать фразу «Хранить в сухом месте» [15]. Хранение в сухом месте рекомендуется для большинства ЛС и предусматривает относительную влажность от 40 до 60 %.

Таким образом, очевидна необходимость учета локальных трактовок при использовании термина «сухое место» не только в России, но и в других странах.

Что касается светочувствительных лекарственных средств, то их маркировка, как правило, содержит указание «Хранить в защищенном от света месте». Защита от действия света обеспечивается либо хранением в упаковке из светозащитных материалов, либо в темном помещении или в шкафах.

Актуальной проблемой является правильное и доступное для понимания потребителей указание условий хранения парентеральных лекарственных препаратов, для которых требуется предварительное восстановление и/или разведение перед применением (например, лиофилизаты, порошки, концентраты для приготовления раствора для инфузий/инъекций).

Парентеральные препараты должны быть стерильными. В соответствии с подходом, принятым за рубежом, в частности, согласно требованиям руководства ЕМА «Note For Guidance on Maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or follow reconstitution» («Максимальный срок хранения стерильных лекарственных препаратов после первого вскрытия или восстановления») [16], распространяющемуся на стерильные препараты, которые перед применением требуют предварительного восстановления/разведения/разбавления, рекомендуется включать особые указания в инструкцию по применению и на макеты упаковки, а также дополнительную информацию в зависимости от того, является ли препарат инъекционным/инфузионным или нет, а также в зависимости от наличия в составе компонентов, обладающих свойствами консервантов.

Так, в руководстве ЕМА [16] для препаратов, не содержащих компонентов, обладающих противомикробным действием, рекомендуется указание следующих фраз.

А) «С микробиологической точки зрения, за исключением случаев, когда способ вскрытия и (или) восстановления и (или) разведения исключает риск микробиологического загрязнения, лекарственный препарат следует использовать незамедлительно».

Б) В случае, если лекарственный препарат не был использован незамедлительно, ответственность за соблюдение сроков и условий хранения после вскрытия несет потребитель; при этом для инъекционных и инфузионных препаратов время до применения не должно превышать 24 часа при температуре 2–8 °С, за исключением случаев, когда способ вскрытия и/или восстановления и/или разведения исключает риск микробиологического загрязнения.

В) Химическая и физическая стабильность во время применения сохранялась в течение X часов/дней при температуре Y °С (наличие данной формулировки должно быть обосновано результатами по исследованию стабильности).

Для инъекционных и инфузионных препаратов на водной основе, содержащих противомикробные консерванты или обладающих свойствами консерванта, предусмотрены следующие указания.

А) С микробиологической точки зрения, после вскрытия препарат может храниться в течение не более z дней при температуре t °С. Ответственность за другие сроки и условия хранения несет потребитель.

Б) Химическая и физическая стабильность во время применения сохранялась в течение x часов/дней при температуре y °С.

Заявитель должен предоставить обоснование значений z и t по каждому отдельному случаю; как правило, z не должно превышать 28 дней.

Использование подобных указаний, разделяющих качество препаратов на «физико-химическую» и «микробиологическую» составляющие, на наш взгляд не оправдано, поскольку в 61-ФЗ качество лекарственного препарата определено как соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо, в случае ее отсутствия, нормативной документации [17].

Таким образом, поскольку нельзя говорить о качестве лекарственного средства в контексте отдельных показателей, в России принят подход, аналогичный приведенному в «Руководстве по экспертизе лекарственных средств» [9], согласно которому стерильные ЛП на водной основе, не содержащие консервантов, должны вводиться сразу после приготовления. При наличии особых указаний в инструкции по применению, например об асептическом способе разведения/восстановления, может допускаться определенный период хранения указанных препаратов, при этом он должен быть обоснован предоставлением соответствующих данных по стабильности, которые обязательно должны включать в себя контроль на стерильность или микробиологическую чистоту. Указанный подход минимизирует риски, связанные с применением лекарственного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование аналитических методов контроля, внедрение современных наукоемких технологий производства, оптимизация государственного регулирования — важнейшие составляющие обеспе-

чения качества лекарственных средств. Однако совокупный эффект всех факторов может быть нивелирован, если на этапе обращения лекарственного средства были допущены нарушения требуемых условий хранения. Негативными предпосылками к подобного рода нарушениям могут являться как неоднозначность и расплывчатость формулировок, так и физическая невозможность обеспечения и поддержания заявленных в нормативной документации, инструкции по применению и на упаковке условий хранения. Унификация и стандартизация формулировок, используемых для обозначения условий хранения, указание необходимых предупредительных надписей на упаковке прежде всего ставит перед собой задачу донести до потребителя информацию о надлежащем хранении лекарственного средства, что в конечном итоге позволит сохранить качество и гарантировать должный терапевтический эффект и безопасность продукта в течение всего срока годности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина; 1968.
2. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Выпуск 2. М.: Медицина; 1989.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. М.: НЦЭСМП; 2007.
4. Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceuticals Preparations. Thirty-seventh Report. Geneva: World Health Organization. Available from: <http://goo.gl/tuZKN1>.
5. Guideline on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances (CPMP/QWP/609/96 Rev. 2). Available from: <http://goo.gl/L76OKp>.
6. Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1A(R2). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available from: <http://goo.gl/igxjya>.
7. Прокопов ИА, Ковалева ЕЛ, Митькина ЛИ, Шаназаров КС. Вопросы стабильности лекарственных средств, взаимосвязь с первичной упаковкой. Разработка и регистрация лекарственных средств 2014; 4(9): 198–201.
8. Сакаева ИВ, Бунятян НД, Ковалева ЕЛ, Саканян ЕИ, Митькина ЛИ, Прокопов ИА, Шелехина ЕС, Митькина ЮВ. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (3): 8–11.
9. Миронов АН, Сакаева ИВ, Бунятян НД, Ковалева ЕЛ, Митькина ЛИ, Прокопов ИА, Шелехина ЕС, Митькина ЮВ. Изучение стабильности и установление сроков годности лекарственных средств. В кн.: Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 3. М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; 2014. С. 224–41.
10. Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/femb>.
11. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 706н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении правил хранения лекарственных средств».
12. European Pharmacopeia. 8th ed. Supplement 8.2.
13. The United States Pharmacopeia. USP 38/NF 32. The USP Convention; 2016. Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>.
14. Indian Pharmacopeia. 6th ed. Ghaziabad: Indian Pharmacopoeia Commission; 2010.
15. Проведение испытаний стабильности и установление срока хранения и периода переконтроля лекарственных средств. Методические рекомендации. Астана; 2006.
16. Note For Guidance on Maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or follow reconstitution (EMA CPMP/QWP/159/96 corr). Available from: <http://goo.gl/k2Vn6E>.
17. Федеральный закон Российской Федерации № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств».

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
Прокопов Илья Алексеевич. Главный эксперт управления экспертизы № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. фарм. наук.
Ковалева Елена Леонардовна. Заместитель директора Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.
Митькина Лидия Ивановна. Начальник управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.
Пичугин Алексей Викторович. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Прокопов Илья Алексеевич; Prokopov@expmed.ru

RELEVANT ISSUES OF INDICATING DRUGS STORAGE CONDITIONS IN NORMATIVE DOCUMENTATION AND DRUG PACKAGE DESIGN

I. A. Prokopov, E. L. Kovaleva, L. I. Mit'kina, A. V. Pichugin

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The article highlights the issues related to indication of drug storage conditions. It describes the approaches to indicating temperature requirements and to interpretation of the term «dry place». The article also provides the recommendations on setting the storage conditions for sterile drugs after dilution. It was concluded that the harmonization and standardization of the definitions related to storage conditions, as well as indication of the required warnings on packages, eventually help to ensure the quality, proper therapeutic effect and safety of the product during the shelf life.

Key words: storage conditions; dry place; package; labelling.

For citation: Prokopov IA, Kovaleva EL, Mit'kina LI, Pichugin AV. Relevant issues of indicating drugs storage conditions in normative documentation and drug package design. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 26–30.

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the USSR. 10th ed. Moscow: Meditsina; 1968 (in Russian).
2. The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th ed. Issue 2. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
3. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 12th ed. Moscow: NCESMP; 2007 (in Russian).
4. Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceuticals Preparations. Thirty-seventh Report. Geneva: World Health Organization. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18675en/s18675en.pdf>
5. Guideline on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances (CPMP/QWP/609/96 Rev. 2). Available from: <http://goo.gl/L760Kp>.
6. Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1A(R2). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available from: <http://goo.gl/igxjya>.
7. Prokopov IA, Kovaleva EL, Mit'kina LI, Shanazarov KS. Questions stability of drugs, the relationship with the primary packaging. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* 2014; 4(9): 198–201 (in Russian).
8. Sakaeva IV, Bunyatyan ND, Kovaleva EL, Sakanyan EI, Mit'kina LI, Prokopov IA, Shelekhina ES, Mit'kina YuV. Basic approaches drug stability studies: domestic and international experience. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2013; (3): 8–11 (in Russian).
9. Mironov AN, Sakaeva IV, Bunyatyan ND, Kovaleva EL, Mit'kina LI, Prokopov IA, Shelekhina ES, Mit'kina YuV. Study of stability and setting of expiration date of medicines. In: Guidelines for the examination of drugs. V. 3. Moscow: FGBU «NCESMP»; 2014. P. 224–41 (in Russian).
10. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
11. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation № 706n, 23.08.2010 «On approval of the rules of storage of medicines» (in Russian).
12. European Pharmacopoeia. 8th ed. Supplement 8.2.
13. The United States Pharmacopoeia. USP 38/NF 32. The USP Convention; 2016. Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>.
14. Indian Pharmacopoeia. 6th ed. Ghaziabad: Indian Pharmacopoeia Commission; 2010.
15. Conducting stability tests and setting of expiration date and control period of medicines. Guidelines. Astana; 2006 (in Russian).
16. Note For Guidance on Maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or follow reconstitution (EMA CPMP/QWP/159/96 corr). Available from: <http://goo.gl/k2Vn6E>.
17. Federal Law of the Russian Federation № 61 -FZ, 12.04.2010 «On Circulation of Medicines» (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Prokopov IA. Chief expert of Evaluation Office № 3 of the Centre for Evaluation and Control of Finished Pharmaceutical Products. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Kovaleva EL. Deputy Director of the Centre for Evaluation and Control of Finished Pharmaceutical Products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Mit'kina LI. Head of Evaluation Office № 2 of the Centre for Evaluation and Control of Finished Pharmaceutical Products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Pichugin AV. 1st professional category expert of Evaluation Office № 3 of the Centre for Evaluation and Control of Finished Pharmaceutical Products.