

обнаружено, что препарат, произведенный в промышленном масштабе, не выдерживает спецификации на долгосрочную стабильность, составленную по результатам хранения опытно-промышленных серий (т.е. информация по стабильности не подтвердилась), или что промышленные серии не аналогичны сериям, использовавшимся при доклинических исследованиях и клинических испытаниях, производитель обязан уведомить соответствующий регуляторный орган и определить программу дальнейших действий по устранению несоответствий.

*Отбор образцов.* В случае если серии БЛС различаются по номинальному объему (например, 1 мл, 2 мл или 10 мл), количеству ЕД (например, 10, 20 и 50 ЕД) или массе (например, 1 мг, 2 мг или 5 мг), образцы для включения в программу оценки стабильности могут быть выбраны на основе матричной системы и/или по методике крайних вариантов (брекетинга) согласно ОФС «Стабильность лекарственных средств».

Построение матриц, т. е., статистический план исследования стабильности, в ходе которого различные образцы исследуют в различных комбинациях факторов, следует применять только при предоставлении надлежащей документации, подтверждающей, что стабильность изучавшихся образцов соответствует стабильности всех образцов. Различия образцов одного и того же лекарственного препарата следует рассматривать как, например, различия в сериях препарата, дозировке, количестве препарата в упаковке и в ряде случаев как различия контейнеров/систем упаковки. Построение матриц нельзя применять к образцам, различия которых могут повлиять на стабильность, например, имеющим разные дозировки и упакованные в разные контейнеры/системы упаковки, когда невозможно доказать, что продукты одинаково выдержат установленные условия хранения.

Если одинаковая дозировка и упаковка используются для трех или более объемов наполнения, производитель может выбрать для оценки в программе стабильности только контейнеры с наименьшим и наибольшим