



Александр Александров,
 президент Группы
 компаний «ВИАЛЕК»,
 Исполнительный директор
 Международной фармацевтической
 ассоциации Уполномоченных лиц

В сфере обращения лекарственных средств нет более употребляемой и шаблонной фразы, чем «условия хранения». Она упоминается везде: на упаковке субстанций, на вторичной упаковке лекарственного препарата, в лицензионных условиях, в руководящих указаниях по надлежащим практикам, регуляторных инструкциях по обращению разных категорий лекарственных средств и т. п. Всегда, когда речь заходит о «контролируемых условиях хранения», все понимают под ними условия (например, влажность, температура, свет), которые должны быть обеспечены при транспортировании, хранении и применении лекарственного средства исходя из рекомендаций изготовителя. Все понятно, но смущают формулировки. Начиная размышлять о них глубже, появляется множество вопросов, например: «не более 25 °С?», а тогда сколько будет «не менее»?; «сухое место», а когда уже «влажное»?; «прохладное место», а это разве не «холодное»?; «защищенное от света место» – это, наверное, темное? Это не только отечественная проблема. За рубежом существуют аналогичные фразы: «Do not store above 25 °C» или «Store below 25 °C in a dry place», иногда добавляют «Store in the original package» и (или) «Protect from light», хотя часто информация об условиях хранения вообще отсутствует.

Эти фразы широко употребляются, везде встречаются, но многие с ними ошибаются. Нет ни одного хорошо

Проблемные вопросы GMP / GDP. Интерпретация условий хранения

структурированного руководства по интерпретации условий хранения. Поэтому субъекты рынка обращения продолжают ждать детальных разъяснений от регуляторных органов, а последние уверены, что все очевидно и понятно из Фармакопеи.

Сама идея написания этой статьи направлена на понимание. Это попытка активировать процесс публичного обсуждения всеми употребляемых формулировок условий хранения лекарственных средств (АФС и ГЛС). Это важно хотя бы потому, что нарушение условий хранения, вследствие их непонимания, является известной причиной для большинства случаев отзыва с рынка лекарственных препаратов.

Температура хранения

Начнем с простого. Все температурные режимы хранения четко стандартизованы. Это всегда было важно для обеспечения единства требований, предъявляемых к складской и транспортной инфраструктуре, а также для поддержания качества продукции на всех этапах ее логистической цепи независимо от географии поставок. Еще с 1970 г. на международном уровне были согласованы только три температурных диапазона для хранения термолабильной продукции, включая лекарственные средства:

- комнатная температура (+20 °С),

- холодильник (+5 °С),
- морозильная камера (-20 °С).

Допустимые интервалы и рекомендации в отношении формулировок температурного режима хранения представлены в таблице. Часто только этих режимов недостаточно, необходимо учитывать особенности лекарственных форм, упаковочных материалов, региональные нормативы, климатические условия и даже частую смену погоды. Это привело к тому, что на локальном уровне введены дополнительные режимы. Для лекарственных средств это:

- от -5 до -18 °С;
- не выше +8 °С;
- не ниже +8 °С;
- не выше +15 °С;
- от +15 до +25 °С;
- не выше +30 °С.

Каждый из них является частным случаем одного из трех основных температурных режимов, приведенных в таблице. Так, условия хранения **от -5 до -18 °С** – это частный случай для хранения в морозильной камере. Если стандарты СССР, а впоследствии и стран СНГ предполагают хранение в морозильной камере преимущественно в диапазоне -18...-24 °С, то западные страны (ЕС, США) подходят к этому вопросу с позиции энергоэффективности. При этом не стоит забывать, что в советских стандартах [11] также были предусмотрены аналогичные режимы низкотемператур-

Таблица. Стандартные режимы хранения лекарственных средств [1, 2]

Температура, °С	Интервал, °С	Режим, указанный на маркировке	Интерпретация (для профессионалов)	Интерпретация для обывателей (потребителей)
-20	2	-18 °С и ниже	Хранить при температуре ниже -18 °С	Хранить в морозильной камере
+5	3	+2...+8 °С	Хранить при температуре от +2 до +8 °С	Хранить в холодильнике
+20	5	Не выше +25 °С	Хранить при температуре от +2 до +25 °С	Хранить при комнатной температуре

ного хранения (-6; -12; -18 °C).

Условия хранения **при температуре не выше +8 °C** – это тот же основной режим хранения в холодильнике (+2...+8 °C), только не столь жесткий по минимальной температуре и характерный для продуктов, которые не боятся возможного замораживания (минусовых температур). Хранение **при температуре не ниже +8 °C**, наоборот, предполагает, что не допускается охлаждение продукта, а значит его нельзя размещать в обычном бытовом холодильнике. Иногда эти условия путают с режимом хранения +8...+15 °C (прохладное место). Это неверно. Всегда, когда заявлен односторонний интервал, акцент делается именно на указанном значении. И так, хранение при температуре не ниже +8 °C является частным случаем хранения при комнатной температуре (от +8 до +25 °C). А вот условие **«Хранить при температуре не выше +15 °C»** – это частный случай хранения продукции (преимущественно субстанций, полупродуктов) в холодильнике, когда хранение в нем является приоритетным, но допускаются не столь жесткие температурные условия на этапах обращения (например, холодильник класса ST, T [11]). Этот режим интерпретируют как хранение при температуре +2...+15 °C.

Широко известный режим **«Хранить при температуре от +15 до +25 °C»** – частный случай хранения при комнатной температуре, но он применяется исключительно в профессиональной среде для поддержания параметров работы системы вентиляции и кондиционирования воздуха в складской зоне. Для потребителя такая фраза не может быть приемлемой вследствие отсутствия с его стороны контроля температуры в указанном диапазоне.

Заявляемый режим **«Хранить при температуре не выше +30 °C»** тоже является частным случаем хранения при комнатной температуре, расширяющим ее диапазон до +30 °C только для конечных потребителей, живущих в III и (или) IV (A, B) климатических зонах. Для субъектов рынка обращения лекарственных средств такие

условия на упаковке все равно всегда означают хранение в контролируемом диапазоне +15...+25 °C.

Комнатная температура

Два из трех основных режимов – морозильная камера и холодильник – это искусственно поддерживаемые системы, и вопросы их функционирования не вызывают больших споров у специалистов. Однако третий режим – комнатная температура – требует более осторожного подхода ввиду высокой естественной изменчивости.

Еще два десятка лет назад для обозначения условий хранения использовали простую фразу **«Хранить при комнатной температуре»**. Однако на этапе гармонизации требований к лекарственным средствам в рамках ICH (начиная с 1991 г.) от этого термина пришлось отказаться, заменив его на **«Хранить при температуре не выше +25 °C»**. Это связано с различиями регионов ICH, в каждом из которых официальная трактовка комнатной температуры предполагает разные диапазоны. Например, на территории США комнатной считается температура между +15 и +30 °C, в европейских странах – от +15 до +25 °C, а в Японии – вообще от +1 до +30 °C.

После актуализации документов ICH Q1 под комнатной температурой принято считать температурный интервал от +2 до +25 °C для стран мира, находящихся в I и II климатических зонах, или интервал от +2 до +30 °C для стран из III, IVA и IVB климатических зон соответственно. Распределение стран по климатическим зонам приведено в руководящих указаниях Всемирной организации здравоохранения [3].

Где искать прохладное место?

Теперь поговорим о режиме хранения «в прохладном месте». До сих пор его рекомендуют использовать для хранения разных лекарственных препаратов, преимущественно отечественного производства. Специалистам режим хранения **«в прохладном месте»** хорошо знаком по настойкам, для которых в ГФ СССР

XI издания были заявлены именно такие условия. Следует отметить, что это не только отечественная практика. Аналогичный режим хранения декларируется в США и в Великобритании (например, на потребительской упаковке препарата у них можно встретить фразу **«Store in cool, dry place»**).

Проблема заключается в том, что у нас разное восприятие данного температурного диапазона. Например, в Европейской Фармакопее для коммерческих лекарственных средств такой температурный режим вообще не предусмотрен. Сам термин «прохладное место» существует, но только с оговоркой, что его использование применимо при описании аналитических процедур в фармакопейных монографиях. Нет указаний на такой режим хранения и в руководящих указаниях ICH Q1, в которых установлены правила исследования стабильности всех лекарственных средств. А вот Фармакопея США (USP-NF) не исключает такие условия хранения. В фармакопейной статье «Общие требования и замечания» USP «прохладное место» трактуется как «место с температурой от +8 до +15 °C» и оговоркой, что «лекарственное средство, для которого предполагается такой режим хранения, также может храниться в холодильнике, если иначе не указано в частной фармакопейной статье». Аналогичная трактовка представлена в руководящих указаниях ВОЗ [1], где приведены рекомендации **«Хранить при температуре не выше +15 °C»** (от +2 до +15 °C), а также в новой российской ГФ XIII издания [4]. Таким образом, в международной практике, в отличие от советских нормативов, хранение в прохладном месте рассматривается как частный случай, своеобразный промежуточный режим между холодильником (от +2 до +8 °C) и комнатной температурой (от +2 до +25 °C), предполагающий хранение в диапазоне от +2 до +15 °C. И только декларируемые условия **«Хранить при температуре не выше +15 °C, не охлаждать»** будут соответствовать привычному нам режиму +8...+15 °C.

Такие условия хранения больше характерны для субстанций и полупродуктов в незавершенном производстве, а также для реактивов и образцов, используемых в аналитических испытаниях. Это является выгодным для поставщиков субстанций, поскольку продукт можно постоянно хранить в стационарной холодильной камере, а транспортировать – в менее жестких условиях изотермического кузова, что необходимо для уточнения условий обращения с реактивами в аналитической лаборатории. Но это неудобно для готовой продукции, в отношении которой соблюдение данного режима вызывает скорее проблемы. Например, во время продажи в аптеке пациентам необходимо постоянно разъяснять, что препарат следует хранить в холодильнике или при комнатной температуре, но подальше от источников теплового излучения (например, в шкафчике на кухне, вдали от газовой или электроплиты, в платяном шкафу в гостиной, который находится вдали от окон и камина, и даже в тумбочке в прихожей, то есть везде, где нет источников теплового излучения).

Как найти себе проблему?

Выбор температурного режима хранения для лекарственного препарата всегда осуществляется на этапе его разработки и зависит от многих факторов, и не в последнюю очередь от коммерческих, например: определение срока годности, логистические затраты, особые условия обращения и др. Выбор одного из трех основных режимов хранения обеспечивает одинаковое понимание его температурного интервала у всех субъектов цепочки распределения лекарственных препаратов – от дистрибьютора до аптек и пациента. Декларирование любых других условий может провоцировать их непреднамеренное нарушение вследствие незнания или непонимания, а также отсутствия технических возможностей. Может случиться, что дистрибьюторы и (или) аптеки не будут располагать оборудованной зоной для нестандартного режи-

ма хранения, а значит – это либо автоматически потребует затрат на ее создание и последующее обслуживание, либо повысит риск ненадлежащего хранения препарата в стандартных зонах. Например, до сих пор некоторые лекарственные препараты отечественного производства имеют режим хранения при температуре +18...+20 °С. Это препараты «пенсионного возраста», стандартизация которых проведена еще во времена СССР по ГФ IX – XI издания, когда «комнатная температура означала хранение при +18...+20 °С», и производители до сих пор не обеспечили актуализацию своего регистрационного досье. Уверен, что всем нам интересно посмотреть, как субъекты, пока еще имеющие лицензии на оптовую и розничную торговлю, обеспечивают соблюдение заявленных условий в очень узком диапазоне до 2 °С.

Никогда не надо искать проблему. Достаточно: 1) немножко думать, 2) исследовать стабильность одновременно в смежных (стандартизованных) температурных режимах и 3) выбирать тот основной режим или хотя бы его частный случай, который обеспечивает выгодные конкурентные преимущества. Регуляторный орган также должен: 1) думать обо всех субъектах (производители, дистрибьюторы, аптеки и пациенты); 2) не допускать к регистрации лекарственные препараты с нестандартными режимами хранения, а при одобрении частного случая 3) получать убедительные доказательства его необходимости, отсутствия альтернативы, а также 4) включать разъяснения в инструкцию по медицинскому применению и (или) в листок-вкладыш.

Температура – не самая большая проблема в интерпретации декларируемых условий хранения лекарственных средств. Куда интереснее история о **защищенном от света и сухом месте**.

Защищенное от света место

Часто лекарственные препараты, произведенные для рынка постсо-

ветских стран, содержат фразу **«Хранить в защищенном от света места»**.

Исходя из определения, представленного в Фармакопеях [5, 6], «если в документации на продукт указаны условия хранения в «защищенном от света месте», это всегда означает, что следует принять меры, предотвращающие попадание **прямого солнечного света, любого другого яркого света, ультрафиолетовых лучей**, например, путем использования посуды из специального стекла или другого светонепроницаемого материала, работы в затемненной комнате и даже использование мебели, выкрашенной изнутри в черный цвет, и т. п.».

У этой фразы нет четкого разъяснения со стороны отечественных регуляторных органов. И именно она уже несколько десятилетий будоражит всех фармацевтов. Во-первых, **непонятно, к чему она относится**, во-вторых, **непонятно, чего мы боимся**. Например, к чему относится фраза «Хранить в защищенном от света месте», указанная на пачке (вторичной упаковке) лекарственного препарата? Может, она относится к самой пачке, в которой содержится контейнер с лекарственным препаратом? Либо к самому контейнеру (первичной упаковке), либо непосредственно к самой лекарственной форме?

Такие смешные вопросы, и ответ очевиден, но до сих пор в актах проверки аптек проверяющие от регуляторных органов разной подчиненности фиксируют нарушения типа: «На момент проверки было выявлено, что лекарственные препараты, на вторичной потребительской упаковке которых указано «Хранить в защищенном от света месте», находились в холодильнике со стеклянными дверями с прямым доступом искусственного освещения», красиво сопровождая последующим предписанием устранить нарушение, «заклеив дверцу холодильника светонепроницаемой пленкой». По мнению проверяющих, «выставлять

на витринах и на полках в торговом зале, в том числе в холодильниках со стеклянными дверцами, можно только пустые вторичные упаковки, а препараты в первичной упаковке следует из них вынимать и хранить в закрытом шкафу, выкрашенном изнутри черной краской» [6 – 8]. Написано же на упаковке! Читайте!

Здесь возникает следующий вопрос: «А зачем? Чего мы боимся?». Действительно, свет может оказывать воздействие на структуру веществ, вызывать в них изменения, провоцировать разложение и ухудшение других критических характеристик. Но позвольте! Это может быть актуально для субстанций, тогда как лекарственный препарат уже находится в защитной упаковке и, очевидно, что влияние света здесь преувеличено.

Посмотрите в мировые Фармакопеи (USP, Eur.Ph.), загляните в руководящие указания ВОЗ [1, 9] и ICH [10]. Везде заявлено следующее правило: **«светочувствительные** лекарственные препараты должны быть упакованы в **светозащитную** потребительскую упаковку и **(или)** храниться в защищенном от света месте». Ответственность за защиту лекарственного препарата от света всегда возложена на владельца регистрационного досье. Это он должен выбрать приемлемый способ защиты: либо подбирая лекарственную форму (например, покрытие таблеток оболочкой, наполнение в твердые капсулы), либо упаковывая препарат в светонепроницаемую первичную упаковку (например, тубы алюминиевые, фольга, флаконы из темного стекла и др.) и (или) защитную вторичную упаковку. И тогда фраза «Хранить в защищенном от света месте» на упаковке препарата по сути становится бесполезной для участников цепочки распределения лекарственного препарата, включая пациента.

Полезно вспомнить и о запросе компании «Новартис Консьюмер Хелс Швейцария» на российском рынке. В декабре 2003 г. на ее запрос Институт стандартизации лекарственных средств (Москва), на

тот момент считающийся профильной экспертной организацией, представил следующие разъяснения (исх. № 1650 от 15.12.2003 г.): «Упаковка препарата в такую первичную упаковку, как флаконы темного стекла, туба алюминиевая, одноразовые пакетики из комбинированного материала полиэтилен / алюминиевая фольга / полиэтилен / бумага, непрозрачный пластиковый флакон из полиэтилена низкой плотности, туба непрозрачная пластиковая с последующим вложением их во вторичную потребительскую упаковку (коробку или пачку картонную), позволяет обеспечить условия хранения препарата «в защищенном от света месте» при естественном и искусственном освещении в аптеке.

Этот ответ идентичен интерпретации зарубежных регуляторных органов, которые признают размещение лекарственной формы внутри первичной и (или) вторичной упаковки как «защищенное от света место». И только в исключительных случаях, когда такая защита невозможна без потери качества лекарственной формы, приходится выбирать наименьшее зло и использовать в маркировке лекарственного препарата предупредительную надпись «Store in the original package» и (или) «Protect from light».

Возвращаясь к вопросу «Чего мы боимся?», есть другой ответ. Прямые солнечные лучи, особенно падающие отвесно (не по касательной), или источник искусственного света высокой мощности, расположенный в непосредственной близости от лекарственного препарата, не только способны проникать внутрь контейнера (с этим вроде разобрались), но и будут нагревать потребительскую, групповую и даже транспортную упаковку и ее содержимое, тем самым провоцируя старение лекарственного препарата, негативно влияя на его безопасность и эффективность.

Поэтому фраза «в защищенном от света месте» остается необходимой для текста нормативных документов, устанавливающих требования и правила приемки, хранения, отгрузки и

транспортирования лекарственных средств. Это значит, что нельзя допускать длительное нахождение препарата (независимо от типа его упаковки) на солнце, в том числе возле окон на складе или в зонах приемки и (или) отгрузки, а также возле других источников света, генерирующих сильное тепловое излучение.

И все бы ничего, только это не последняя проблема по хранению лекарственных средств. Еще есть **«сухое место»** – пожалуй, самое загадочное место на маркировке лекарственных препаратов. Но об этом мы расскажем в следующем номере. ■
(Продолжение следует)

Библиография

1. WHO guide to good storage practices for pharmaceuticals. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 2003, Annex 9 (WHO Technical Report Series, No. 908).
2. ICH Q1A (R2) Guideline Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003.
3. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Annex 2, WHO Technical Report Series, No. 953, 2009.
4. ГФ XIII Государственная Фармакопея РФ, с. 208 – 216, 2015.
5. Фармакопея США (USP-NF)
6. ГФ XII, с. 212 – 213 (ОФС 1.1.0010.15).
7. Инструкция по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения, утв. Приказом Минздрава РФ от 13.11.1996 г. № 377.
8. Правила хранения и транспортировки лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники в условиях, обеспечивающих сохранение их безопасности, эффективности и качества, утв. Постановлением Правительства Республики Казахстан от 23.12. 2011 г. № 1595.
9. Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products, Annex 9, WHO Technical Report Series, No. 961, 2011.
10. Stability testing: Photostability testing of new drug substances and products, ICH Q1B, 1996.
11. ГОСТ 16317-87 Приборы холодильные. Электрические бытовые. Общие технические условия.