

Дисциплина
«Методы фармакопейного анализа»

**СТАБИЛЬНОСТЬ
СРОКИ ГОДНОСТИ
ПОВЫШЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ
ЧАСТЬ II**

лекция 15

(лектор: доцент, к.фарм.н. Солодунова Г.Н.)

СТАБИЛЬНОСТЬ СРОКИ ГОДНОСТИ ПОВЫШЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ

Требования к исследованию стабильности и установлению сроков годности биологических лекарственных средств устанавливает ОФС «стабильность биологических лекарственных средств». В общей фармакопейной статье устанавливаются требования к изучению стабильности и установлению сроков годности



- фармацевтических субстанций химического и минерального происхождения и соответствующих лекарственных препаратов на их основе;
- фармацевтических субстанций растительного происхождения и лекарственных препаратов, полученных на их основе;
- гомеопатических лекарственных средств.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Стабильность – способность лекарственного средства сохранять химические, физические, микробиологические, биофармацевтические и фармакологические свойства в определённых границах в течение установленного срока годности.

Новая фармацевтическая субстанция – фармацевтическая субстанция, содержащая новую молекулу химического вещества, которое ранее не было включено в состав какого-либо зарегистрированного лекарственного препарата. Новая соль, эфир или производное (с ковалентной связью) фармацевтической субстанции, разрешённой для применения, считается новой фармацевтической субстанцией, подлежащей испытанию стабильности в соответствии с требованиями настоящей общей фармакопейной статьи.

Существующая фармацевтическая субстанция – фармацевтическая субстанция, которая была разрешена к применению в составе соответствующего лекарственного препарата, зарегистрированного в установленном порядке.

СТАБИЛЬНОСТЬ

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Стабильная фармацевтическая субстанция – фармацевтическая субстанция считается стабильной, если соответствует требованиям спецификации при хранении при температуре 25 °С и относительной влажности 60 % или при температуре 30 °С и относительной влажности 60 % (65 %) в течение двух лет, а также при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % при хранении в течение 6 мес.

Срок годности – период времени, в течение которого лекарственное средство должно полностью соответствовать спецификации на срок годности при надлежащем хранении в условиях, указанных в фармакопейной статье и на упаковке.

Дата производства лекарственного препарата – дата выполнения первой производственной операции, связанной со смешиванием фармацевтической субстанции с другими компонентами лекарственного препарата.

Дата производства фармацевтической субстанции – начальная дата производственной операции по фасовке и упаковке.

Примечание – для лекарственных препаратов, состоящих из одной фармацевтической субстанции, находящейся в первичной упаковке, датой производства считается начальная дата наполнения первичной упаковки.

Дата выпуска – дата поступления или разрешения поступления лекарственного средства в обращение.

Спецификация на выпуск (спецификация при выпуске) – перечень показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, с помощью которых определяют качество фармацевтической субстанции или лекарственного препарата на момент выпуска.

Спецификация на срок годности – перечень показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, которым должна соответствовать фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат в течение срока годности (периода до проведения повторных испытаний для стабильных фармацевтических субстанций).



Целью изучения стабильности лекарственного средства является:

- Получение данных об изменении качества фармацевтической субстанции или лекарственного препарата с течением времени под влиянием различных факторов окружающей среды, таких как, температура, влажность, свет и др.;
- Получение данных о влиянии на качество лекарственного средства системы упаковки и её элементов, включая укупорочные средства и упаковочные материалы;
- Изучение влияния на качество лекарственного препарата результатов взаимодействия фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами или результатов взаимодействия двух или более фармацевтических субстанций в лекарственном препарате с фиксированными комбинациями доз и т.Д.;
- Получение данных о сохранении качества, эффективности и безопасности во время применения лекарственного препарата после вскрытия первичной многодозовой упаковки;
- Получение данных о качестве восстановленного/разбавленного лекарственного препарата, в том числе стерильного, после подготовки к применению и в период его применения;
- Получение сведений об эффективности antimicrobial консервантов, антиоксидантов в лекарственных препаратах и др.

Данные, полученные в ходе изучения стабильности, необходимы:

- Для установления срока годности малоустойчивых (нестабильных) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов;
- Для установления периода до проведения повторных испытаний стабильных фармацевтических субстанций;

ИЗУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ НЕОБХОДИМО

- Для установления рекомендуемых требований к надлежащим условиям хранения и перевозки лекарственного средства и последующего выбора необходимых указаний по его маркировке;
- Для выбора надлежащих упаковочных материалов, системы упаковки/укупорки, включающей укупорочные средства и другие элементы упаковки для конкретного лекарственного средства;
- Для установления периода применения и условий хранения восстановленного/разбавленного лекарственного препарата;
- Для установления, при необходимости, периода применения и условий хранения лекарственного препарата в многодозовой упаковке после первого вскрытия упаковки;
- Для обоснования использования необходимой концентрации антимикробных консервантов в лекарственных препаратах и др.

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

- новая или существующая фармацевтическая субстанция;
- новый или существующий лекарственный препарат;
- новая лекарственная форма лекарственного препарата.

Программа изучения стабильности лекарственных средств должна включать виды планируемых испытаний (стрессовые, ускоренные, долгосрочные), выбор серий, описание системы упаковки/укупорки; испытываемые характеристики; методики испытаний; периодичность (частоту) испытаний; требования к условиям хранения лекарственных средств при проведении испытаний.

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Требования к выбору методов и методик изучения стабильности

- Изучение стабильности должно включать испытания таких характеристик лекарственного средства, которые подвержены изменениям в процессе хранения и которые, вероятно, могут оказать влияние на качество, безопасность и/или эффективность лекарственного средства.
- Должны быть применены валидированные аналитические методики, позволяющие охарактеризовать стабильность.
- Могут быть применены методы и методики испытаний, регламентированные фармакопейной статьей на конкретное лекарственное средство, если они позволяют выявить различия между показателями качества исследуемого лекарственного средства и продуктами его распада (деградации).
- Перечень показателей качества регламентируют спецификации: на выпуск и на срок годности лекарственного средства.
- При исследовании стабильности лекарственного препарата одновременно с изучением стабильности действующего и вспомогательного веществ оценивают их совместимость.
- При изучении стабильности возможно получение результатов, выходящих за пределы спецификации, называемых «значительными изменениями».

«Значительное изменение фармацевтической субстанции» означает изменение, после которого фармацевтическая субстанция перестает соответствовать спецификации.

« ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА »

«Значительное изменение лекарственного препарата» означает изменение следующих показателей:

- изменение количественного содержания действующего вещества на 5 % и более по сравнению с содержанием в начале испытания серии;
- превышение содержания любого продукта разложения (деградации) свыше критерия приемлемости;
- несоответствие критериям приемлемости в отношении внешнего вида, физических свойств и функциональных характеристик (например, таких как, цвет, разделение фаз, способность к ресуспендированию, спекаемость (комкование), твёрдость (прочность), доставка одной дозы аэрозоля при однократном нажатии клапана).

Некоторые изменения физических свойств могут быть прогнозируемы в условиях ускоренных испытаний, например, размягчение суппозиториев, расплавление кремов, частичная потеря адгезии для трансдермальных лекарственных препаратов.

Кроме того, в зависимости от лекарственной формы:

- несоответствие критериям приемлемости по значению «рН»;
- несоответствие критериям приемлемости относительно растворения для 12 единиц дозированного лекарственного средства.

Для изучения стабильности лекарственных средств используют долгосрочные, ускоренные, промежуточные испытания стабильности, а также стрессовые испытания, включая испытания на фотостабильность.



ИСПЫТАНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Долгосрочные испытания стабильности лекарственных средств представляют собой испытания по изучению стабильности физических, химических, биологических, биофармацевтических и микробиологических характеристик фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, проводимые в условиях хранения, заявленных в фармакопейной статье и нормативной документации в период предполагаемого срока годности (предполагаемого периода до проведения повторных испытаний).

Полученные данные долгосрочных испытаний стабильности используют для установления срока годности (периода до проведения повторных испытаний). Долгосрочные испытания необходимо проводить в рекомендованной для данного лекарственного средства потребительской упаковке при постоянных верхних (наиболее высоких) показателях температуры и относительной влажности установленного режима хранения в течение всего предполагаемого срока годности (периода до проведения повторных испытаний).

Ускоренные испытания стабильности лекарственных средств представляют собой испытания, спланированные таким образом, чтобы увеличить скорость химического разложения или физического изменения фармацевтической субстанции или лекарственного препарата посредством создания особенно неблагоприятных условий хранения.

Промежуточные испытания заключаются в изучении стабильности лекарственного средства в условиях, проводимых при температуре 30° С и относительной влажности 65 %, при которых прогнозируется умеренное повышение скорости/степени химического разложения (деградации) или физических изменений фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, которые предполагается хранить продолжительное время при температуре 25 °С.

Стрессовые испытания представляют собой испытания стабильности лекарственного средства, проводимые в специально созданных стрессовых условиях, как правило, более неблагоприятных, чем условия ускоренных испытаний.



ИСПЫТАНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Упаковка, укупорочные средства и другие элементы упаковки лекарственного средства при изучении стабильности должны быть идентичны системе упаковки, указанной в фармакопейной статье.

При изучении стабильности фармацевтических субстанций, упаковка которых является крупногабаритной (фляги, бутылки, железные бочки, жестяные барабаны, пакеты полимерные, мешки бумажные трёх- и четырёхслойные и т.д.), допускается использование аналогичной упаковки меньшей ёмкости.

Испытания лекарственных препаратов при изучении стабильности необходимо проводить в потребительской упаковке. В случае изучения стабильности лекарственных препаратов после вскрытия первичной многодозовой упаковки, необходимо провести исследования, подтверждающие, что пробка, используемая в многодозовой упаковке, способна выдержать условия повторяемого открывания и закрывания и при этом способна полностью обеспечить сохраняемость эффективности, чистоты и качества лекарственного препарата.

Периодичность проводимых испытаний стабильности новых и существующих лекарственных средств должна быть достаточной для определения характеристик стабильности фармацевтической субстанции или лекарственного препарата.

Если предполагаемый срок годности лекарственного средства (период до проведения повторных испытаний стабильной фармацевтической субстанции) составляет 12 мес. и более, то исследования стабильности в условиях долгосрочных испытаний, как правило, следует проводить:

- каждые 3 мес. в течение первого года;
- каждые 6 мес. в течение второго года;
- в дальнейшем ежегодно на протяжении всего предлагаемого срока годности (периода до проведения повторных испытаний).



УСЛОВИЯМ ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ СТАБИЛЬНОСТИ

Требования к условиям хранения лекарственных средств при изучении стабильности:

- Лекарственное средство следует изучать в условиях (с соответствующими допустимыми отклонениями), позволяющими исследовать его стабильность к влиянию температуры, и, при необходимости, его чувствительность к воздействию влаги, а для лекарственных препаратов проверить возможность потери растворителя. Выбранные условия исследований должны соответствовать условиям и продолжительности хранения, перевозки и последующего применения лекарственного средства, с учётом климатических условий местности, для реализации в которой предназначен лекарственный препарат.
- Условия хранения лекарственных средств при изучении стабильности необходимо отслеживать и регистрировать.
- Для изучения стабильности желательно использовать данные долгосрочных испытаний, охватывающие весь период предполагаемого срока годности (периода до проведения повторных испытаний) лекарственного средства.

Общий случай.

Если для лекарственного средства не требуются особые условия хранения, то при исследовании стабильности должны быть обеспечены условия, указанные в таблице:

Наименование испытаний	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность изучения стабильности на момент применения (месяцы)
Долгосрочные ¹	(25±2)°C и (60±5)% или (30±2)°C и (65±5)% или (30±2)°C и (75±5)%	6 ³ или 12 ^{4,5}
Промежуточные ²	(30±2)°C и (65±5)%	6
Ускоренные	(40±2) °C и (75±5) %	6

УСЛОВИЯМ ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ СТАБИЛЬНОСТИ

Хранение в холодильнике.

При исследовании стабильности лекарственных средств, предназначенных для хранения в холодильнике, применяют условия, указанные в таблице:

Если в условиях ускоренных испытаний лекарственных средств, предназначенных для хранения в холодильнике, в промежуток времени между 3 и 6 мес испытаний наблюдается «значительное изменение», предполагаемый срок должен быть установлен на основании данных, полученных в реальном времени в условиях долгосрочных испытаний.

Наименование испытаний	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальная продолжительность изучения стабильности на момент применения (месяцы)
Долгосрочные	$(5\pm 3)^{\circ}\text{C}$	6 ² или 12 ³
Ускоренные ¹	$(25\pm 2)^{\circ}\text{C}$ и $(60\pm 5)\%$ или $(30\pm 2)^{\circ}\text{C}$ и $(65\pm 5)\%$ или $(30\pm 2)^{\circ}\text{C}$ и $(75\pm 5)\%$	6

Хранение в морозильной камере.

При исследовании стабильности лекарственных средств, предназначенных для хранения в морозильной камере, применяют условия долгосрочных испытаний 6 или 12 месяцев при температуре $-(20\pm 5)^{\circ}\text{C}$.

Хранение ниже -20°C .

Испытания новых и существующих лекарственных средств, подлежащих хранению при температуре ниже -20°C , следует проводить в условиях, обоснованных в каждом отдельном случае.

Изучение стабильности лекарственных препаратов во время их применения после вскрытия первичной многодозовой упаковки.

Целью этого изучения во время его применения является установление периода, в течение которого после первого вскрытия системы укупоривания первичной многодозовой упаковки лекарственного препарата его качество будет соответствовать требованиям фармакопейной статьи и его можно применять по назначению.

СРОК ГОДНОСТИ

Изучение стабильности лекарственных препаратов после разведения/восстановления или подготовки к применению.

Цель изучения стабильности разбавленных лекарственных препаратов – определить максимальный период их применения (срок годности) после разведения, в течение которого качество препарата будет соответствовать требованиям фармакопейной статьи.

Срок годности

устанавливается на основании экспериментально полученных данных при изучении стабильности, как минимум, трёх серий лекарственного средства в течение определенного периода времени в установленных оптимальных условиях хранения и рекомендованной надлежащей упаковке.

- Для лекарственных препаратов не рекомендуется устанавливать срок годности более 5 лет, даже если результаты изучения стабильности позволяют это сделать.
- При любой оценке данных следует учитывать не только количественное определение лекарственного средства, но и содержание продуктов разложения, баланс масс (при необходимости) и другие подходящие характеристики.
- Отсчёт срока годности (периода до проведения повторных испытаний) промышленной серии лекарственного средства проводят от даты выдачи разрешения на её реализацию (даты выпуска).
- Условия хранения лекарственного средства должны быть установлены на основании оценки данных по изучению стабильности лекарственного средства при долгосрочных испытаниях, подтверждённых результатами ускоренных испытаний.





**Возникшие вопросы по материалам лекции
просьба направлять на почту**

gn_solodunova@mail.ru

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!