14-Дәріс. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың тұрақтылығын зерттеу. Сақтау мерзімі мен сақтау шарттарын негіздеу

Дәрістің мазмұны

Дәрілік препараттардың тұрақтылығы туралы түсінік. Физикалық, химиялық және микробиологиялық тұрақтылық. Полимерлі препараттардың тұрақтылығына әсер ететін факторлар: температура, ылғалдылық, жарық, оттегі және қаптама материалы.

Ұзақ мерзімді және жеделдетілген тұрақтылық сынақтары. ІСН ұсынымдары. Тұрақтылық сынақтарын жоспарлау және жүргізу тәртібі. Сақтау мерзімін белгілеу қағидалары.

Тұрақтылықты бағалау кезінде бақыланатын көрсеткіштер: сыртқы түрі, pH, тұтқырлық, дәрілік зат мөлшері, босап шығу дәрежесі және микробиологиялық көрсеткіштер.

1. Дәрілік препараттардың тұрақтылығы туралы түсінік

Дәрілік препараттың тұрақтылығы — препараттың белгіленген сақтау мерзімі ішінде сапасын, қауіпсіздігін және тиімділігін сипаттайтын қасиеттерін белгіленген талаптарға сәйкес сақтау қабілеті.

Полимерлі дәрілік препараттарда тұрақтылық белсенді фармацевтикалық субстанцияның қасиеттеріне ғана емес, полимердің молекулалық құрылымына, дәрілік формаға, қосымша заттарға және сақтау жағдайларына да тәуелді.

Тұрақтылықты зерттеудің негізгі мақсаттары:

- препараттың жарамдылық мерзімін анықтау;
- сақтау температурасы мен жағдайларын белгілеу;
- тиімді қаптама материалын таңдау;
- препараттың физикалық, химиялық және микробиологиялық өзгерістерін анықтау;
- дәрілік заттың қауіпсіздігі мен тиімділігін сақтау.

2. Дәрілік препараттардың тұрақтылық түрлері

Физикалық тұрақтылық — препараттың физикалық қасиеттерінің сақталуы. Оның бұзылуы кезінде түс, мөлдірлік, тұтқырлық немесе бөлшектердің өлшемі өзгеруі, тұнба түзілуі, фазалардың бөлінуі және полимерлік гельдің құрылымы бұзылуы мүмкін.

Химиялық тұрақтылық — дәрілік зат пен препарат құрамындағы компоненттердің химиялық құрамының сақталуы. Негізгі өзгерістерге гидролиз, тотығу, фотохимиялық ыдырау және полимер тізбектерінің химиялық өзгерістері жатады.

Микробиологиялық тұрақтылық — препараттың микробтық ластануға төзімділігін және тиісті жағдайларда микробиологиялық сапасының сақталуын сипаттайды. Сулы гельдер мен ерітінділерде микроорганизмдердің көбею қаупі жоғары болуы мүмкін.

Полимерлі препараттарда бұл тұрақтылық түрлері өзара байланысты. Мысалы, полимердің гидролизі тұтқырлықты төмендетуі мүмкін, ал фазалардың бөлінуі дәрілік заттың біркелкі таралуына әсер етеді.

3. Тұрақтылыққа әсер ететін факторлар

Фактор	**Препаратқа әсері**	**Тұрақтылықты қамтамасыз ету шаралары**
Температура	Химиялық реакцияларды және полимердің ыдырауын жылдамдатуы мүмкін	Ұсынылған температурада сақтау
Ылғалдылық	Гигроскопиялық полимерлердің ісінуіне, гидролизге және физикалық қасиеттердің өзгеруіне әсер етеді	Ылғал өткізгіштігі төмен қаптама қолдану
Жарық	Фотохимиялық ыдырауды туындатуы мүмкін	Жарықтан қорғайтын қаптама пайдалану
Оттегі	Тотығу процестерін жеделдетуі мүмкін	Оттегі өткізгіштігі төмен қаптама, қажет болғанда антиоксиданттар қолдану
Қаптама материалы	Ылғал, оттегі және жарық өткізгіштігіне, компоненттердің қаптамамен әрекеттесуіне әсер етеді	Препаратқа сәйкес келетін қаптаманы таңдау
pH	Дәрілік заттың гидролизіне, иондануына және полимердің ісінуіне әсер етуі мүмкін	Қажетті pH деңгейін сақтау
Микроорганизмдер	Препараттың бұзылуына және қауіпсіздіктің төмендеуіне әкелуі мүмкін	Тиісті микробиологиялық бақылау және қажет болғанда консерванттар қолдану

Полимерлердің тұрақтылығы олардың химиялық табиғатына тәуелді. Мысалы, кейбір полиэфирлер гидролизге сезімтал, ал кейбір полимерлер ылғал сіңіргенде жұмсарып, механикалық қасиеттерін өзгертеді.

4. Ұзақ мерзімді және жеделдетілген тұрақтылық сынақтары

4.1. Ұзақ мерзімді сынақтар

Ұзақ мерзімді тұрақтылық сынақтары препаратты ұсынылатын сақтау жағдайында ұзақ уақыт бақылауға негізделеді.

Негізгі міндеттері:

- препарат сапасының уақыт бойынша өзгеруін анықтау;
- сақтау мерзімін негіздеу;
- сақтау шарттарының дұрыстығын бағалау;
- қаптама мен дәрілік форманың тұрақтылығын растау.

4.2. Жеделдетілген сынақтар

Жеделдетілген сынақтар жоғары температура немесе басқа бақыланатын стресс жағдайларын пайдаланып, тұрақтылықтың ықтимал өзгерістерін қысқа мерзімде анықтауға арналған.

Олар химиялық ыдырау жолдарын зерттеуге, қаптаманың қорғаныш қасиеттерін салыстыруға және препараттың әлсіз жақтарын анықтауға көмектеседі.

Маңызды: жеделдетілген сынақ нәтижелері сақтау мерзімін өздігінен толық дәлелдемейді. Қорытынды ұзақ мерзімді деректермен және препараттың ерекшеліктерімен бірге бағаланады.

5. ICH ұсынымдары

Дәрілік препараттардың тұрақтылығын зерттеуде Халықаралық үйлестіру кеңесінің (ICH) тиісті нұсқаулықтары қолданылады.

- ICH Q1A(R2) — жаңа дәрілік субстанциялар мен препараттардың тұрақтылығын зерттеуге арналған негізгі нұсқаулық.
- ICH Q1B — жаңа дәрілік субстанциялар мен препараттардың фототұрақтылығын зерттеу.
- ICH Q1E — тұрақтылық деректерін бағалау және сақтау мерзімін негіздеу.
- ICH Q2(R2) — аналитикалық әдістерді валидациялау талаптары.
- ICH Q9(R1) — сапа тәуекелдерін басқару.

ICH Q1A(R2) бойынша ұзақ мерзімді және жеделдетілген зерттеулердің нақты шарттары препараттың түріне, қаптамасына және тіркеу талаптарына тәуелді. Мысалы, жалпы нұсқаулықтағы кейбір стандартты жағдайлар төмендегі кестеде көрсетілген.

Сынақ түрі	Жалпы мысал ретінде қолданылатын жағдай	Мақсаты
Ұзақ мерзімді	25 °C ± 2 °C / 60% ± 5% салыстырмалы ылғалдылық немесе 30 °C ± 2 °C / 65% ± 5%	Нақты сақтау жағдайындағы өзгерістерді бақылау
Жеделдетілген	40 °C ± 2 °C / 75% ± 5% салыстырмалы ылғалдылық	Ыдырау мен тұрақсыздық белгілерін ертерек анықтау
Фототұрақтылық	ICH Q1B талаптарына сәйкес жарық әсері	Жарықтың препарат сапасына әсерін бағалау

Бұл жағдайлар барлық препараттарға бірдей қолданылмайды. Сулы ерітінділер, лиофилизацияланған өнімдер, полимерлі гидрогельдер және ылғалға сезімтал қатты дәрілік формалар үшін сынақ шарттары өнімнің ерекшеліктеріне қарай негізделеді. Тоңазытқышта сақталатын препараттар үшін де жеке жағдайлар қарастырылады.

6. Тұрақтылық сынақтарын жоспарлау және жүргізу тәртібі

Тұрақтылықты зерттеу бірнеше жүйелі кезеңнен тұрады.

1. Зерттеу жоспарын әзірлеу. Препараттың құрамы, дәрілік формасы, қаптамасы, сақтау шарттары және зерттеу мерзімі анықталады.
2. Сериялары таңдау. Тиісті сапа талаптарына сәйкес өндірілген репрезентативті сериялар зерттеуге алынады.
3. Қаптаманы таңдау. Препараттың бастапқы қаптамадағы тұрақтылығы бағаланады.
4. Сақтау жағдайларын белгілеу. Ұзақ мерзімді, жеделдетілген және қажет болған жағдайда фототұрақтылық сынақтары жоспарланады.
5. Сынама алу кестесін жасау. Белгіленген уақыт нүктелерінде үлгілер алынады.
6. Сапа көрсеткіштерін өлшеу. Физикалық, химиялық және микробиологиялық параметрлер зерттеледі.
7. Нәтижелерді талдау. Уақыт бойынша өзгерістер, спецификациядан ауытқулар және ықтимал ыдырау механизмдері бағаланады.
8. Қорытынды жасау. Сақтау шарттары, сақтау мерзімі және қажет болған жағдайда қосымша бақылау талаптары негізделеді.

Зерттеу әдістері алдын ала белгіленіп, тиісті түрде валидациялануы немесе жарамдылығы дәлелденуі керек.

7. Тұрақтылықты бағалау кезінде бақыланатын көрсеткіштер

Полимерлі дәрілік препараттардың сапасы олардың түріне қарай таңдалатын физикалық, химиялық және микробиологиялық көрсеткіштер арқылы бағаланады.

Көрсеткіш	**Бағалау мақсаты**
Сыртқы түрі	Түс, мөлдірлік, тұнба, фазалардың бөлінуі және құрылым өзгерістерін анықтау
pH	Қышқылдық-сілтілік ортаның өзгеруін бақылау
Тұтқырлық	Полимер ерітінділері мен гельдердің реологиялық тұрақтылығын бағалау
Дәрілік зат мөлшері	Белсенді фармацевтикалық субстанцияның сақталуын анықтау
Ыдырау өнімдері	Химиялық тұрақтылықтың бұзылуын анықтау
Дәрілік заттың босап шығуы	Босап шығу профилінің уақыт бойынша өзгеруін бағалау
Бөлшектер өлшемі	Нанобөлшектердің агрегациясын немесе өлшем өзгерісін анықтау
Микробиологиялық көрсеткіштер	Микробиологиялық тазалықты және қажет болғанда консерванттың тиімділігін бағалау
Қаптама тұтастығы	Ағып кетуді, герметикалылықты және қаптамамен үйлесімділікті бақылау

Полимерлі гельдер мен гидрогельдерде тұтқырлық, серпімділік, ісіну дәрежесі және құрылымның сақталуы ерекше маңызды. Ал нанобөлшектер негізіндегі жүйелерде бөлшектердің өлшемі, полидисперстілік индексі және агрегация белгілері бақылануы мүмкін.

8. Сақтау мерзімін белгілеу қағидалары

Сақтау мерзімі — дәрілік препарат белгіленген сақтау жағдайларында бекітілген сапа талаптарына сәйкес келетін уақыт аралығы.

Сақтау мерзімін белгілеу кезінде:

- ұзақ мерзімді тұрақтылық деректері;
- жеделдетілген зерттеулердің нәтижелері;
- дәрілік зат мөлшерінің және ыдырау өнімдерінің өзгеруі;
- физикалық және микробиологиялық көрсеткіштер;
- қаптаманың қорғаныш қасиеттері;
- аналитикалық әдістердің дәлдігі;
- өндірістік сериялар арасындағы өзгергіштік ескеріледі.

Егер препараттың сапа көрсеткіштері уақыт өте келе өзгерсе, олардың өзгеру жылдамдығы статистикалық және ғылыми тұрғыдан бағаланады. Сақтау мерзімі препараттың тиісті спецификациялар шегінде қалуын қамтамасыз ететін деректермен негізделуі керек.

Сақтау мерзімін ашылғаннан кейінгі қолдану кезеңімен шатастырмау қажет: көпдозалы құтылар, стерильді ерітінділер және консерванттары бар жүйелер үшін ашылғаннан кейінгі тұрақтылық бөлек зерттелуі мүмкін.

Қорытынды

Полимерлі дәрілік препараттардың тұрақтылығы олардың сапасын, қауіпсіздігін және тиімділігін сақтау үшін маңызды. Температура, ылғалдылық, жарық, оттегі, pH және қаптама материалы препараттың физикалық, химиялық және микробиологиялық қасиеттеріне әсер етеді. Ұзақ мерзімді және жеделдетілген сынақтарды ICH ұсынымдарына сәйкес жоспарлау, сапа көрсеткіштерін жүйелі бақылау және нәтижелерді ғылыми негізде бағалау препараттың сақтау мерзімін дұрыс белгілеуге мүмкіндік береді.

Өзін-өзі бақылауға арналған сұрақтар

1. Тұрақтылық дегеніміз не?
2. Полимерлі препараттардың тұрақтылығына қандай факторлар әсер етеді?
3. Ұзақ мерзімді және жеделдетілген сынақтардың айырмашылығы қандай?
4. ICH ұсынымдарының маңызы қандай?
5. Сақтау мерзімі қалай белгіленеді?
6. Тұрақтылық зерттеулерінде қандай көрсеткіштер бақыланады?
7. Температураның әсері қалай бағаланады?
8. Ылғалдылықтың әсері қандай?
9. Қаптама материалдары тұрақтылыққа қалай әсер етеді?
10. Тұрақтылық нәтижелері қалай интерпретацияланады?

Дәріс мазмұны бойынша әдебиеттер

1. ICH Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products.
2. Aulton M.E., Taylor K. Aulton's Pharmaceutics. – Elsevier, 2022.
3. United States Pharmacopeia.
4. European Pharmacopoeia.
5. WHO Stability Testing Guidelines.
6. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.