

Дисциплина: Контроль стабильности лекарственных препаратов

Лекция 4.

Тема. Исследования стабильности новых активных фармацевтических веществ

Цель:

Изучить принципы, задачи и методы **исследования стабильности новых активных фармацевтических веществ**, определить их значение при разработке, регистрации и производстве лекарственных препаратов, а также рассмотреть **нормативные требования** к таким исследованиям.

Содержание лекции: Общие условия проведения исследований новых активных фармацевтических веществ. Стрессовые исследования. Выбор серии. Система упаковки (укупорка). Спецификация. Частота исследований. Условия исследований. Оценка данных. Указания и маркировка. Продолжение исследований стабильности после регистрации.

Основные вопросы:

1. Зачем проводится исследование стабильности новых активных фармацевтических веществ (АФВ)?
 2. Какие этапы включает исследование стабильности на стадии разработки?
 3. Какие методы и условия используются для оценки стабильности новых АФВ?
 4. Каковы требования международных и национальных стандартов (ICH, ВОЗ, Фармакопея)?
 5. Как результаты исследований влияют на проектирование лекарственной формы и упаковки?
-

Краткие тезисы:

1. Понятие и значение стабильности новых активных веществ

- **Активное фармацевтическое вещество (АФВ)** — это химическое соединение, обладающее фармакологической активностью и предназначенное для включения в лекарственную форму.
- Стабильность АФВ определяет его **безопасность, эффективность и качество** на всех этапах жизненного цикла препарата.
- Изучение стабильности необходимо для:
 - выбора **оптимальных условий хранения и транспортировки**;
 - определения **механизмов разложения**;
 - прогнозирования **срока годности**;
 - подбора **стабильных лекарственных форм и упаковочных материалов**.

2. Цели исследований стабильности новых АФВ

- Определить **чувствительность** вещества к воздействию внешних факторов (температуры, света, кислорода, влажности).
- Установить **механизмы и продукты разложения**.
- Оценить **совместимость с вспомогательными веществами**.
- Выявить **критические параметры**, влияющие на стабильность.
- Разработать **рекомендации по условиям хранения и срокам использования**.

3. Этапы проведения исследований

1. **Предварительный этап (screening)**
 - Краткосрочные тесты для выявления основных факторов дестабилизации (свет, температура, pH, влажность).
 - Определение устойчивости к окислению и гидролизу.
2. **Ускоренные испытания**
 - Проводятся при повышенных температурах и влажности.
 - Позволяют быстро выявить **пути деградации** и спрогнозировать стабильность при нормальных условиях.
3. **Долговременные испытания**
 - Проводятся при нормальных условиях хранения (обычно при 25 °C / 60 % RH или 30 °C / 65 % RH).
 - Подтверждают фактическую стабильность вещества.
4. **Испытания фотостабильности**

- Оценивают чувствительность вещества к **ультрафиолетовому и видимому излучению**.
- Выполняются в соответствии с **ICH Q1B**.

4. Контролируемые показатели

- Внешний вид (цвет, запах, кристаллическая форма).
- Идентификация и количественное содержание действующего вещества.
- Продукты разложения и их количественное определение.
- pH раствора, влажность, оптическая чистота.
- Полиморфные изменения (для кристаллических веществ).

5. Факторы, влияющие на стабильность новых АФВ

- Температура и влажность — ускоряют химические реакции разложения.
- Свет и кислород — вызывают фотолиз и окисление.
- pH среды — влияет на гидролиз и ионизацию молекул.
- Катализаторы (металлы, примеси) — могут усиливать деградацию.
- Физическое состояние вещества — кристаллическое или аморфное влияет на устойчивость.

6. Нормативные документы и требования

- Международные руководства **ICH Q1A(R2)** — Stability Testing of New Drug Substances and Products.
- **ICH Q1B** — Photostability Testing.
- **ICH Q3A** — Impurities in New Drug Substances.
- **Государственная фармакопея РК, Руководства ВОЗ**.
- Требуется проведение исследований **на всех этапах разработки**: от синтеза вещества до готовой лекарственной формы.

7. Значение результатов исследований

- Результаты служат основой для:
 - установления **условий хранения и транспортировки**;

- выбора **вспомогательных веществ** и **технологического процесса**;
 - проектирования **упаковки**, защищающей от влаги, света и кислорода;
 - определения **срока годности** и внесения данных в **регистрационное досье**.
-

Вопросы для контроля изучаемого материала:

1. Что понимается под стабильностью активного фармацевтического вещества?
 2. Каковы основные цели исследования стабильности новых АФВ?
 3. Какие этапы включает исследование стабильности вещества?
 4. Какие показатели контролируются при испытаниях?
 5. Какие внешние факторы чаще всего вызывают деградацию АФВ?
 6. Какие документы регламентируют исследования стабильности новых веществ?
 7. Как результаты исследований используются при разработке лекарственных форм?
-

Литература по содержанию лекции:

Основная литература:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т.1. - Алматы: Изд. «Жибек Жолы», 2008. - 592 с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т.2. - Алматы: Изд. «Жибек Жолы», 2009. - 804 с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т.3. - Алматы: Изд. «Жибек Жолы», 2014. - 872 с.
4. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан № 21545 от 30.10.2020 г. «Об утверждении Правил проведения производителем лекарственного средства исследований стабильности, установления срока годности и повторного контроля лекарственных средств»
5. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных средств и фармацевтических субстанций»
6. ICH Q1A:2003 «Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных средств» Международной конференции по гармонизации

технических требований к регистрации лекарственных средств для медицинского применения

Дополнительная литература:

1. Н.Б. Мельникова, Д.С. Малыгина, О.А. Воробьева, Д.А. Пантелеев, В.М. Музыкана. Стабильность лекарственных средств и прогнозирование сроков годности: учебник. - Поволжский научно-исследовательский мед. ун-т Минздрава России. - Казань: Бук, 2020. - 58с.
2. ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»
3. ОФС.1.1.0010.18 «Хранение лекарственных средств»
4. ОФС.1.1.0009.15 «Срок годности лекарственных средств»

Интернет-ресурсы:

<https://bukbook.ru/books/956/>
<https://elibrary.ru/item.asp?id=44378089>
<https://www.studentlibrary.ru/ru/book/ISBN9785970407448.html>
<https://www.chelsma.ru/nodes/22580/>
<https://library.atu.kz/files/155576/2/>