

Дисциплина: Контроль стабильности лекарственных препаратов

Лекция 6.

Тема. Стабильность готовых к применению лекарственных средств.
Продолжение исследований стабильности после регистрации

Цель:

Рассмотреть особенности **оценки стабильности готовых лекарственных препаратов**, а также изучить **организацию и значение пострегистрационных (продолженных) исследований стабильности**, направленных на подтверждение качества и безопасности препарата в течение всего срока его обращения.

Содержание лекции: Стабильность готовых к применению лекарственных средств. Максимальный срок использования стерильных лекарственных средств. Продолжение исследований стабильности после регистрации.

Основные вопросы:

1. Что понимается под стабильностью готовых к применению лекарственных средств?
 2. Какие факторы влияют на стабильность готового препарата?
 3. В чём заключается необходимость продолжения исследований стабильности после регистрации?
 4. Каковы требования к пострегистрационным исследованиям стабильности?
 5. Какие методы и условия применяются для контроля стабильности в период обращения препарата на рынке?
-

Краткие тезисы:

1. Понятие стабильности готовых лекарственных средств

- **Готовое к применению лекарственное средство** — это лекарственная форма, полностью подготовленная для использования пациентом или медицинским персоналом.
- **Стабильность** такого препарата определяется его способностью сохранять все **физико-химические, микробиологические и терапевтические свойства** на протяжении срока годности, установленного производителем.
- Потеря стабильности может привести к:
 - снижению содержания действующего вещества;
 - образованию токсичных продуктов разложения;
 - изменению фармакологического эффекта;
 - ухудшению внешнего вида или консистенции;
 - нарушению стерильности (для инъекционных и офтальмологических форм).

2. Факторы, влияющие на стабильность готовых лекарственных средств

- **Температура хранения и транспортировки;**
- **Влажность воздуха;**
- **Воздействие света и кислорода;**
- **pH среды и взаимодействие компонентов;**
- **Материал и герметичность упаковки;**
- **Влияние микроорганизмов** (для нестерильных препаратов).

3. Цели пострегистрационных исследований стабильности

- Подтверждение стабильности препарата в **реальных производственных и дистрибьюторских условиях.**
- Контроль качества при **изменениях технологического процесса, масштабе производства, сырья или упаковки.**
- Проверка **влияния длительного хранения** на эффективность и безопасность препарата.
- Обеспечение **фармаконадзора** и соответствия нормативным требованиям (GMP, ICH).

4. Виды и организация пострегистрационных исследований

1. Продолженные (ongoing) исследования стабильности

- Проводятся производителем **в течение всего срока обращения препарата на рынке.**
 - Цель — подтверждение стабильности каждой промышленной серии.
 - Контроль проводится при тех же условиях, что и при первоначальной регистрации (долговременные испытания).
- 2. Дополнительные исследования стабильности**
- Назначаются при:
 - изменении состава или технологии производства;
 - смене упаковочного материала;
 - расширении диапазона условий хранения;
 - изменении места или способа транспортировки.
- 3. Мониторинговые испытания в рамках системы фармаконадзора**
- Оценивают стабильность препаратов в обращении (выборочно по партиям).
 - Используются для выявления возможных отклонений качества.

5. Основные параметры контроля

- Содержание действующих веществ и продуктов разложения;
- Физико-химические свойства (рН, вязкость, осмолярность, влажность);
- Внешний вид, цвет, консистенция, запах;
- Микробиологическая чистота или стерильность;
- Герметичность и стабильность упаковки;
- Срок годности после вскрытия упаковки (in-use stability).

6. Нормативное регулирование

- **ICH Q1A(R2)** — Stability Testing of New Drug Substances and Products;
- **ICH Q1B** — Photostability Testing;
- **ICH Q1E** — Evaluation of Stability Data;
- **GMP** — Good Manufacturing Practice, раздел 6.29 «Ongoing stability studies»;
- **Государственная фармакопея РК.**

7. Практическое значение продолжения исследований

- Гарантирует **непрерывный контроль качества** выпускаемой продукции.

- Позволяет **своевременно выявлять отклонения** и предотвращать поступление нестабильных серий в обращение.
 - Обеспечивает **достоверность срока годности**, указанного в маркировке.
 - Поддерживает **доверие регуляторов и потребителей** к производителю.
-

Вопросы для контроля изучаемого материала:

1. Что понимается под стабильностью готовых к применению лекарственных средств?
 2. Какие основные факторы влияют на стабильность готовых препаратов?
 3. Зачем проводится продолжение исследований стабильности после регистрации?
 4. В чём разница между регистрационными и пострегистрационными испытаниями?
 5. Какие параметры подлежат контролю при пострегистрационных испытаниях?
 6. Какие нормативные документы регламентируют пострегистрационные исследования стабильности?
 7. Как результаты продолженных испытаний влияют на контроль качества и безопасность лекарственных средств?
-

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/>