

Дисциплина: Контроль стабильности лекарственных препаратов

Лекция 12.

Тема. Оценка данных по стабильности

Цель:

Изучить методы анализа и интерпретации результатов исследований стабильности лекарственных средств и АФС, определить способы выявления тенденций деградации, прогнозирования срока годности и корректного оформления регламентирующих документов.

Содержание лекции: Введение. Общие принципы. Представление данных. Экстраполяция. Оценка данных при определении срока до повторных испытаний стабильных АФС или срока годности лекарственных средств, подлежащих хранению при комнатной температуре. Оценка данных при отсутствии «значительного изменения» в условиях ускоренных исследований. Оценка данных при «значительном изменении» в условиях ускоренных исследований. Оценка данных о сроке до повторных испытаний или сроке годности для АФС или лекарственных средств, подлежащих хранению при температуре ниже комнатной.

Основные вопросы:

1. Какие типы данных получают при исследованиях стабильности?
 2. Какие методы анализа применяются для оценки стабильности?
 3. Как определяются тенденции деградации АФС и готовых препаратов?
 4. Какие подходы используются для прогнозирования срока годности?
 5. Как результаты оценки данных применяются для регуляторной документации?
-

Краткие тезисы:

1. Типы данных по стабильности

- **Химические данные:** содержание действующего вещества, образование продуктов разложения;
- **Физические данные:** изменение цвета, запаха, консистенции, растворимости;
- **Фармакологические данные:** сохранение активности и терапевтического эффекта;
- **Микробиологические данные:** стерильность, чистота, рост микроорганизмов;
- **Параметры упаковки:** герметичность, защитные свойства.

2. Методы анализа данных

- **Статистический анализ:** среднее значение, стандартное отклонение, доверительные интервалы;
- **Регрессионный анализ:** построение моделей деградации вещества и прогнозирование его содержания во времени;
- **Анализ дисперсии (ANOVA):** выявление значимости влияния факторов на стабильность;
- **Графический анализ:** построение кривых деградации, зависимость параметров от времени, температуры, влажности;
- **Сравнительный анализ:** сопоставление данных для различных условий хранения.

3. Выявление тенденций деградации

- Определяются **скорости реакции деградации** (нулевой, первый или второй порядок);
- Строятся **графики кинетики деградации**;
- Определяются **критические условия**, при которых деградация ускоряется;
- Используются данные для **корректировки формулы, упаковки и условий хранения**.

4. Прогнозирование срока годности

- На основе статистических и кинетических моделей оценивается **срок годности препарата**;
- Учитываются **условия хранения**, экстремальные факторы и нормативные требования;
- Результаты оформляются в **регистрационные досье и фармакопейные спецификации**;
- Возможны **корректировки рекомендаций по упаковке и инструкции по хранению**.

5. Применение данных в регуляторной практике

- Данные оценки стабильности используются для:
 - Установления **срока годности и условий хранения**;
 - Разработки **регламентирующих документов** (регистрационные досье, инструкции, спецификации);
 - Мониторинга качества **в процессе производства и пострегистрационного контроля**;
 - Оценки необходимости **добавления стабилизаторов** или изменения формулы препарата.

Вопросы для контроля изучаемого материала:

1. Какие типы данных получают при исследованиях стабильности лекарственных средств?
 2. Какие статистические методы применяются для анализа данных по стабильности?
 3. Как определяются тенденции деградации АФС и препаратов?
 4. Как прогнозируется срок годности на основе полученных данных?
 5. Каким образом результаты оценки данных используются для регуляторных документов и контроля качества?
-

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/>