

Дисциплина: Контроль стабильности лекарственных препаратов

Лекция 5.

Тема. Исследования стабильности новых препаратов

Цель:

Изучить особенности, цели и методы **исследования стабильности новых лекарственных препаратов**, определить их значение на этапах **разработки, регистрации и промышленного производства**, а также рассмотреть **нормативные требования** к таким исследованиям.

Содержание лекции: Исследования фотостабильности. Выбор серии. Система упаковки (укупорка). Спецификация. Частота исследований. Условия хранения. Оценка данных. Формуляр (информация) о лекарственном средстве.

Основные вопросы:

1. В чём заключается цель исследований стабильности новых лекарственных препаратов?
 2. Какие этапы включает исследование стабильности на стадии разработки?
 3. Какие виды испытаний применяются для новых препаратов?
 4. Какие параметры контролируются в процессе испытаний?
 5. Как результаты исследований используются для установления срока годности и условий хранения?
-

Краткие тезисы:

1. Понятие и значение исследований стабильности новых препаратов

- **Стабильность нового лекарственного препарата** — способность готовой лекарственной формы сохранять свои **физико-химические, микробиологические и терапевтические свойства** в течение всего срока хранения.

- Цель исследования — **обеспечить качество, эффективность и безопасность** нового препарата.
- Исследования стабильности являются обязательным элементом доклинической и регистрационной документации.

2. Цели исследований

- Определить **влияние внешних факторов** (температуры, света, влажности, кислорода) на препарат.
- Установить **условия хранения и срок годности**.
- Оценить **устойчивость действующего вещества в лекарственной форме**.
- Определить **совместимость компонентов** (действующего вещества и вспомогательных веществ).
- Обосновать **тип и материал упаковки**, обеспечивающие сохранность препарата.

3. Этапы проведения исследований

1. Предварительный этап (разработка)

- Проводятся краткосрочные испытания под воздействием экстремальных условий (высокая температура, свет, влажность).
- Определяются основные направления деградации препарата.

2. Ускоренные испытания

- Проводятся при повышенных температуре и влажности (например, $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $75\% \pm 5\% \text{ RH}$).
- Позволяют **прогнозировать срок годности** при нормальных условиях.

3. Долговременные (реальные) испытания

- Осуществляются при обычных условиях хранения ($25\text{ }^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ RH}$ или $30\text{ }^{\circ}\text{C} / 65\% \text{ RH}$).
- Подтверждают стабильность препарата на протяжении заявленного срока годности.

4. Промежуточные испытания

- Проводятся при умеренно повышенных температурах, если ускоренные испытания показали значительные изменения.

5. Испытания после вскрытия упаковки (in-use stability)

- Проводятся для жидких форм, мазей, суспензий и глазных капель.

- Определяют срок годности после вскрытия или разведения препарата.

4. Контролируемые показатели при испытаниях

- Внешний вид (цвет, прозрачность, консистенция);
- Содержание действующих веществ и продуктов разложения;
- Физико-химические свойства (рН, вязкость, осмотическое давление, влажность);
- Микробиологическая чистота или стерильность;
- Механические свойства (для твердых форм);
- Терапевтическая активность (при необходимости — биологическое тестирование).

5. Влияние упаковки и условий хранения

- Упаковка должна защищать препарат от света, влаги и кислорода.
- Используются **герметичные, инертные и светонепроницаемые материалы** (стекло, алюминий, ПВХ, ПЭТ и др.).
- На основании результатов испытаний разрабатываются **рекомендации по хранению**, например:
 - «Хранить при температуре не выше 25 °С»;
 - «Хранить в защищённом от света месте»;
 - «После вскрытия использовать в течение 14 дней».

6. Нормативное регулирование

- **ICH Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products** — международный стандарт.
- **ICH Q1B** — фотостабильность.
- **GMP (Good Manufacturing Practice)** — контроль стабильности на всех стадиях производства.
- **ГОСТ Р, Государственная фармакопея РК, руководства ВОЗ** — национальные требования.

7. Практическое значение результатов

- Позволяют **оценить поведение препарата во времени** и прогнозировать его пригодность.
 - Определяют **срок годности и условия хранения**.
 - Помогают оптимизировать **формулу, технологию и упаковку**.
 - Используются для подготовки **регистрационного досье и контроля качества серийного производства**.
-

Вопросы для контроля изучаемого материала:

1. В чём заключается цель исследований стабильности новых лекарственных препаратов?
 2. Какие этапы включает исследование стабильности?
 3. Что представляют собой ускоренные и долговременные испытания?
 4. Какие показатели контролируются в ходе испытаний?
 5. Почему упаковка и условия хранения влияют на стабильность препарата?
 6. Какие нормативные документы регламентируют исследования стабильности?
 7. Как результаты испытаний используются при регистрации нового лекарственного средства?
-

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/>