



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerLek – EAES

Условия исследований и оценка фотостабильности лекарственных средств как неотъемлемая часть стрессовых испытаний

Ланкина Екатерина Владимировна,
Эксперт 1 категории Управления № 3 по качеству
лекарственных средств ЦЭК ГЛС, 25.05.2021

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Стрессовые исследования лекарственного препарата – исследования, проводимые для оценки влияния более неблагоприятных условий, чем условия ускоренных испытаний хранения, и включающие в себя исследования на фотостабильность и исследования параметров, специфических для определенных лекарственных форм

Стрессовые исследования фармацевтической субстанции – исследования, проводимые для установления характеристик стабильности, свойственных фармацевтической субстанции. Такие исследования являются частью стратегии разработки и, как правило, проводятся при более неблагоприятных условиях, чем ускоренные исследования



«Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций»
утв. Решением ЕЭК N° 69 от 10.05.2018



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Испытание фотостабильности



RegLec – EAES

Испытание новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов на фотостабильность



- ✓ Проводится оценка для новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов
- ✓ Следует повторять, если были внесены определенные изменения, например, в состав, упаковку
- ✓ Проводят на одной серии лекарственного средства

Систематизированный подход к исследованию:

- ✓ Испытания фармацевтической субстанции;
- ✓ Испытания лекарственного препарата без первичной упаковки;
- ✓ Испытания (при необходимости) лекарственного препарата в первичной упаковке;
- ✓ Испытания (при необходимости) лекарственного препарата во вторичной (потребительской) упаковке

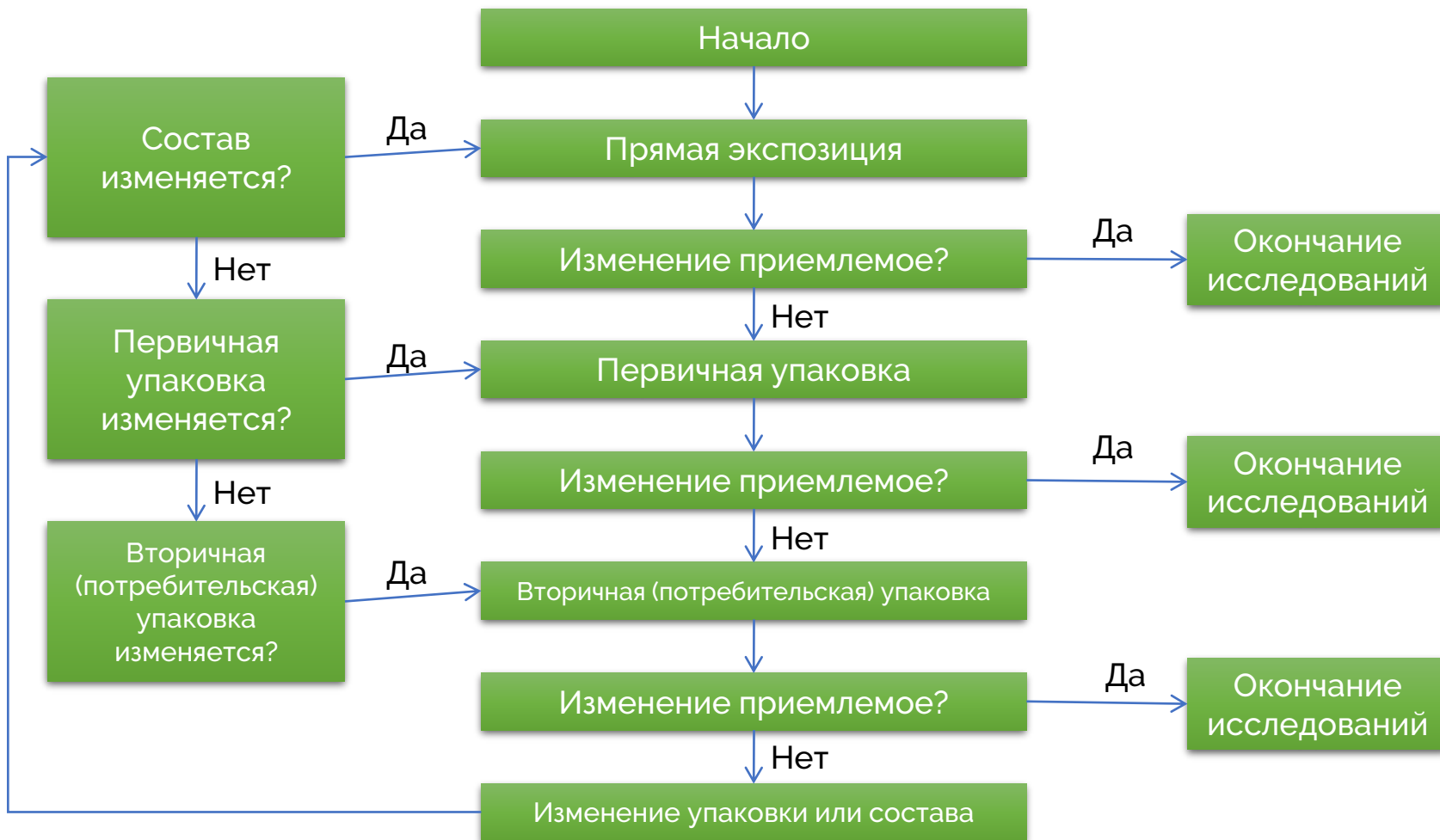


Объем исследований
принимается на основании
наличия (или отсутствия)
приемлемых изменений,
возникших в конце
исследования





Блок-схема принятия решений при исследовании лекарственных препаратов на фотостабильность





Требования к маркировке лекарственных препаратов

Проблема при хранении	Дополнительная информация о лекарственном препарате в зависимости от упаковки
Чувствительность к влаге	хранить в плотно закупоренном контейнере*
Чувствительность к влаге	хранить в оригинальной упаковке*
Чувствительность к свету	хранить в оригинальном контейнере
Чувствительность к свету	держатть контейнер* в наружной пачке (или во вторичной) потребительской упаковке)

* Следует указывать наименование вида контейнера (например, флакон, блистер и т.д.)

! Отсутствие указания «защищенное от света место»



Источники света

○ Вариант 1

Например, флуоресцентная лампа искусственного дневного света, излучающая в видимой и ультрафиолетовом диапазонах; ксеноновая или галогеновая лампы.



Источники света

флуоресцентной лампы холодного
белого света

ультрафиолетовой лампы ближнего
спектра со спектральным
диапазоном 320-400 нм с
максимальной излучаемой
энергией в диапазоне 350-370 нм

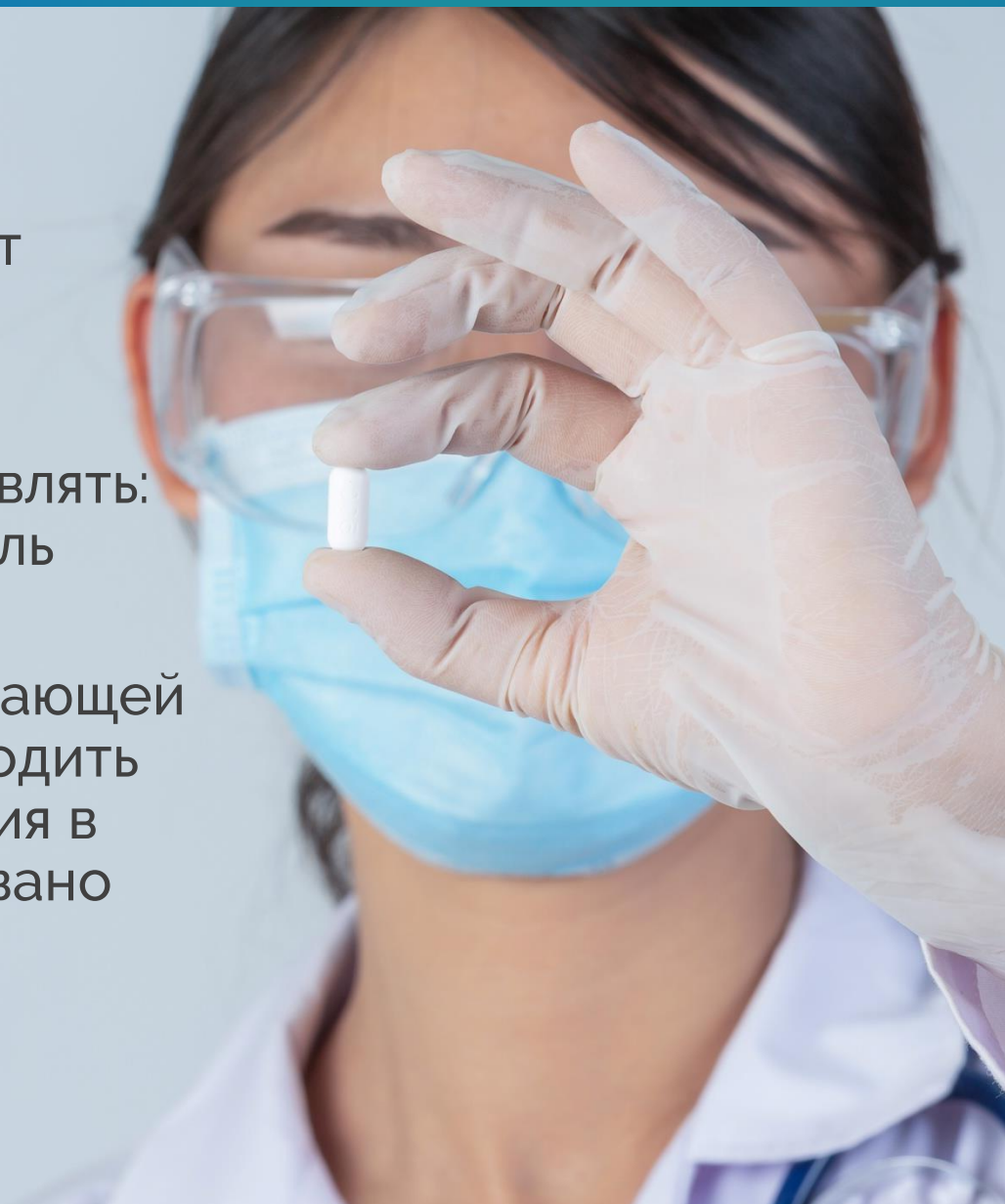
Вариант 2



Одну и ту же пробу следует подвергнуть экспозиции;

Заявитель должен осуществлять:
соответствующий контроль
температуры или

при тех же условиях окружающей
среды параллельно проводить
контрольные исследования в
темноте (если не обосновано
иное).





Методика исследования



Освещение
не менее
1,2 млн.
люкс · ч



и

Суммарная энергия
ультрафиолета
ближнего спектра не
менее 200 Вт · ч/м²



Расчетное время экспозиции образцов в видимом свете

$$ZZ \text{ (суток)} \approx YYY \text{ (ч)} \approx \frac{1\,200\,000 \text{ (люкс} \cdot \text{ч)}}{XXXX \text{ (люкс)}} \text{ , где}$$

1 200 000 (люкс · ч) – рекомендованная доза облучения видимым светом;

XXXX (люкс) – интенсивность освещения источника света

Расчетное время экспозиции образцов в УФ-свете

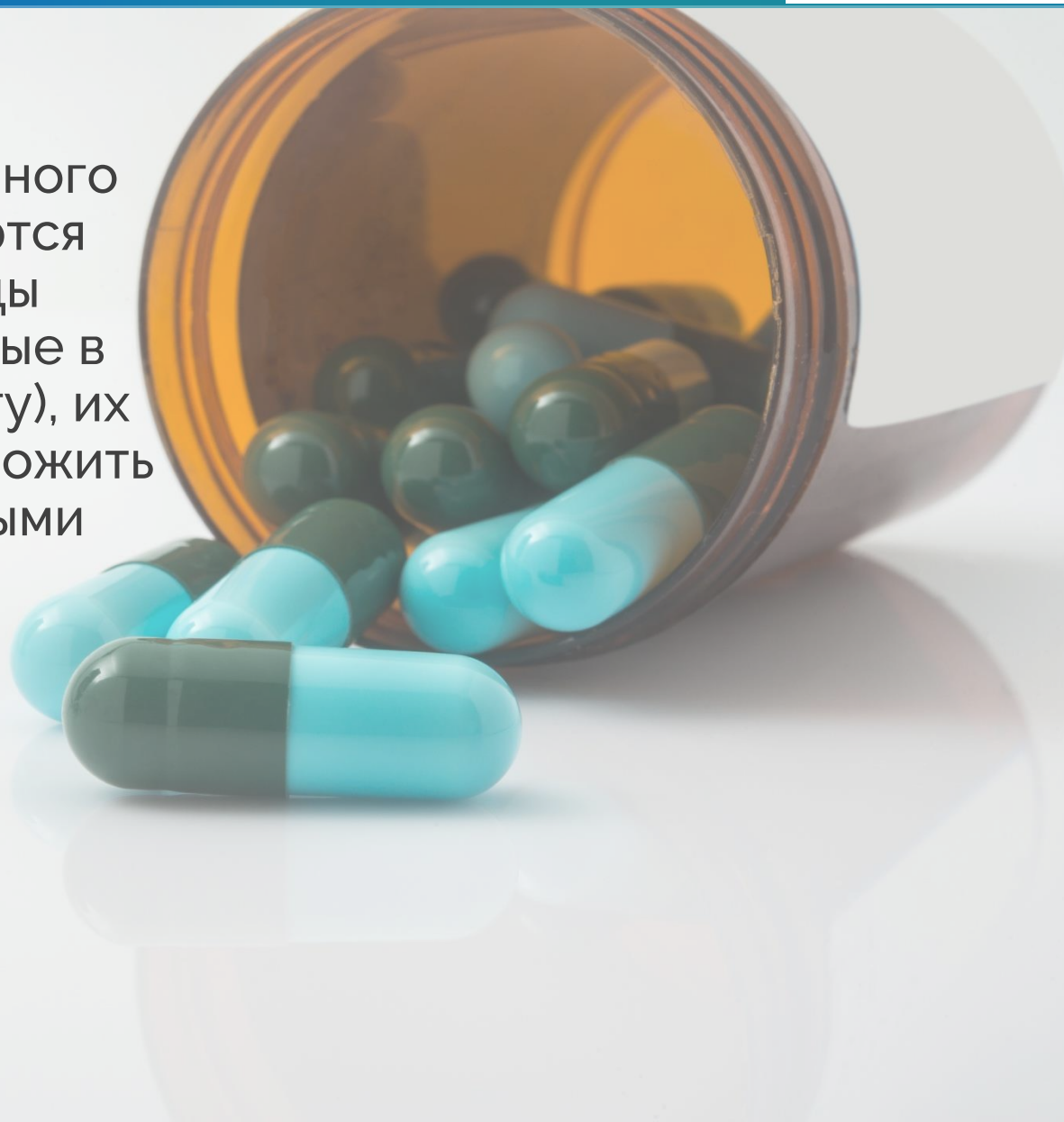
$$ZZ \text{ (суток)} \approx YYY \text{ (ч)} \approx \frac{200 \text{ (Вт} \cdot \text{ч/м}^2\text{)}}{X \text{ (Вт/м}^2\text{)}} \text{ , где}$$

200 (Вт · ч/м²) – рекомендованная доза облучения УФ-светом;

X (Вт/м²) – интенсивность освещения источника света



Если в качестве темного контроля используются защищенные образцы (например, обернутые в алюминиевую фольгу), их необходимо расположить рядом с исследуемыми образцами.



Методика хининовой химической актинометрии. Вариант 1

* Бесцветные ампулы

По завершении экспозиции:

- определить коэффициенты поглощения пробы (A_T) и контроля (A_O) при 400 нм
- рассчитать разность показателей оптической плотности проб ($A = A_T - A_O$)

Продолжительность воздействия света должна быть достаточной для обеспечения изменения оптической плотности не менее чем на 0,9



Методика хининовой химической актинометрии. Вариант 2

* Кварцевые ячейки

По завершении экспозиции:

- определить коэффициенты поглощения пробы (A_T) и контроля (A_O) при 400 нм
- рассчитать разность показателей оптической плотности проб ($A = A_T - A_O$)

Продолжительность воздействия света должна быть достаточной для обеспечения изменения оптической плотности не менее чем на 0,5





Испытания фармацевтической субстанции на фотостабильность

- ✓ Исследования принудительной деградации
- ✓ Подтверждающие исследования



Представление проб при проведении исследований

- ✓ Необходимо учитывать:
 - Физические свойства исследуемых проб
 - Возможное взаимодействие проб с материалом контейнера

- ✓ Следует:
 - Отбирать достаточное количество материала и распределять по контейнеру таким образом, чтобы толщина слоя не превышала 3 мм;
 - Жидкие фармацевтические субстанций необходимо помещать в химически инертные прозрачные контейнеры

Анализ проб





Испытания лекарственного препарата на фотостабильность

- ✓ Исследование начинают с неупакованного лекарственного препарата и переходя (при необходимости) к исследованиям лекарственного препарата в первичной упаковке, а затем во вторичной (потребительской) упаковке
- ✓ Воздействию света при условиях общей световой экспозиции не менее 1,2 млн лк-ч и энергетической экспозиции в ближней ультрафиолетовой области не менее $200 \text{ Вт} \cdot \text{ч}/\text{м}^2$
- ✓ Исследуют одну серию лекарственного препарата

Представление проб при проведении исследований



- Необходимо учитывать:
 - Физические свойства исследуемых проб
 - Возможное взаимодействие проб с материалом контейнера
- Следует:
 - Пробы располагать таким образом, чтобы обеспечить максимальную площадь воздействия источника света (например, таблетки, капсулы и т.д. необходимо разложить в один слой).

Анализ проб





В зависимости от степени изменений исследуемого лекарственного препарата в целях снижения воздействия светового излучения могут понадобиться специальные указания относительно мер защиты или способа упаковки в информации о препарате или на упаковке.





Стрессовые испытания существующих фармацевтических субстанций

- если фармацевтическая субстанция описана в фармакопейных статьях Фармакопеи Союза, фармакопей государств-членов, Европейской фармакопее и полностью соответствует установленным в них критериям приемлемости, не требуется приводить данные о продуктах деградации;
- если фармацевтическая субстанция не описана в фармакопейных статьях Фармакопеи Союза, фармакопей государств-членов, Европейской фармакопее, возможны 2 варианта:
 - ✓ при наличии необходимых данных, опубликованных в научной литературе, допускается представить их в качестве обоснования путей деградации;
 - ✓ если необходимые данные в научной литературе не описаны (включая фармакопеи, включенные в перечень фармакопей, формируемый Всемирной организацией здравоохранения), необходимо провести стрессовые исследования.



**Для лекарственных препаратов,
произведенных из существующих
фармацевтических субстанций:**

Исследование на фотостабильность, если они требуются, следует проводить не менее чем на 1 первичной серии лекарственного препарата.





RegLec – EAES

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения