



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



RegLec – EAEC
2021



Особенности изучения стабильности при хранении лекарственных препаратов в различных видах упаковки

Пряхина Е.А. – ведущий эксперт
Управления № 3 по качеству ЛС ЦЭК ГЛС

25 мая 2021 г.

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

Нормативная база

- ✓ **ФЗ-61** от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
- ✓ **ОФС.1.1.0009.18** «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»
- ✓ **ОФС.1.1.0025.18** «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств»
- ✓ **Решение Коллегии ЕЭК № 69** от 10 мая 2018 г. «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций»
- ✓ **Рекомендации Коллегии ЕЭК № 17** от 7 сентября 2018 г. «О Руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов»
- ✓ **United States Pharmacopeia 41** - National Formulary 36
- ✓ **European Pharmacopoeia 9.6.**
- ✓ Нормативные документы на упаковочные материалы



Основные понятия

Первичная упаковка – упаковка, непосредственно контактирующая с лекарственным препаратом

Полупроницаемая упаковка - упаковка, которая позволяет проникать через нее растворителю, обычно воде, но препятствует потере растворенного вещества

Многодозовая упаковка - первичная упаковка лекарственного препарата, которая позволяет последовательно отбирать дозы лекарственного препарата из общего количества доз, содержащихся в этой упаковке, не изменяя при этом безопасность, концентрацию, качество и микробиологическую чистоту оставшейся части лекарственного препарата





Исследования стабильности должны проводиться в отношении лекарственных средств, упакованных с использованием той же первичной упаковки (системы "контейнер - укупорка"), которая будет применяться в сериях, предназначенных для реализации.

При выполнении вторичной (потребительской) упаковкой защитных функций исследование должно проводиться в отношении лекарственного средства, упакованного во вторичную (потребительскую) упаковку.





Исследования, проведенные в отношении лекарственного препарата без первичной упаковки или в упаковке из других видов упаковочных материалов по сравнению с предназначенными для реализации, могут быть частью стрессовых исследований или рассматриваться как дополнительная подтверждающая информация.

Если есть вероятность того, что контакт системы "контейнер - укупорка" с лекарственным препаратом повлияет на его стабильность (например, контакт пробки с раствором при транспортировке) или произойдут изменения в системе "контейнер - укупорка", необходимо включать в протокол информацию об ориентации лекарственного препарата во время хранения (то есть в прямом или перевернутом положении).

Исследования ЛП, упакованных в герметичные контейнеры

Герметичная тара обеспечивает постоянную преграду для прохождения влаги или растворителя



Чувствительность к влаге или возможность потери растворителя для ЛП в герметичной таре не являются критичными



Исследования стабильности таких ЛП могут проводиться при любых контролируемых условиях или в условиях влажности окружающей среды



Исследования ЛП, упакованных в полупроницаемые контейнеры

- Пластиковые мешки
- Мягкие мешки из ПЭНП
- Ампулы и флаконы из ПЭНП



Основной недостаток – **перенос растворителя**, механизм которого состоит в:

- Абсорбция поверхностью контейнера
- Диффузия при прохождении сквозь материал контейнера
- Десорбция растворителя с другой поверхности

Для лекарственных препаратов **на водной основе**, упакованных в полупроницаемые контейнеры, помимо оценки физической, химической, биологической и микробиологической стабильности должна оцениваться **возможность потери в массе** в условиях низкой относительной влажности.

Необходимо подтвердить, что лекарственные препараты на водной основе, упакованные в полупроницаемые контейнеры, при хранении способны выдерживать условия с низкой относительной влажностью.

Для **безводных** лекарственных препаратов, в которых используются растворители, допускается разработать и представить к рассмотрению иные сопоставимые подходы.



Условия исследований лекарственных препаратов, упакованных в полупроницаемые контейнеры

Исследование	Условия исследования (температура и ОВ)	Минимальная продолжительность исследования стабильности на момент подачи заявления о регистрации (мес.)
Долгосрочное <*>	(25 ± 2) °C и (40 ± 5) % <i>или</i> (30 ± 2) °C и (35 ± 5) %	12
Промежуточное <***>	(30 ± 2) °C и (35 ± 5) %	6
Ускоренное	(40 ± 2) °C и не более 25 %	6

<*> Исследования при температуре (30 ± 2) °C и относительной влажности (35 ± 5) % могут быть альтернативными исследованиям при температуре (25 ± 2) °C и относительной влажности (40 ± 5) %.

<***> Если долгосрочные исследования проводятся при температуре (30 ± 2) °C и относительной влажности (35 ± 5) %, то промежуточные исследования не проводятся.



6-месячное исследование в условиях ускоренного хранения выявляет:

значимое
изменение, не
являющееся
потерей в массе

значимое
изменение,
выражающееся
исключительно в
потере в массе

В дополнение к долгосрочным исследованиям при температуре $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(40 \pm 5) \%$ необходимо провести дополнительное исследование в промежуточных условиях при температуре $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(65 \pm 5) \%$.

не требует проведения исследования в промежуточных условиях. Тем не менее необходимо представить данные, подтверждающие, что на протяжении предложенного срока годности при температуре $25 ^\circ\text{C}$ и базовой относительной влажности 40% лекарственный препарат не подвергнется значительной потере в массе.

При хранении лекарственного препарата, упакованного в полупроницаемый контейнер, в условиях, эквивалентных 3-месячному хранению при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 %, 5-процентная потеря в массе признается значимым изменением.



Вместе с тем при должном обосновании для небольших контейнеров (1 мл и менее) и однократных лекарственных препаратов допускается более чем 5-процентная потеря в массе после 3-месячного хранения при температуре 40 °С и относительной влажности не более 25 %.

Альтернативный подход к исследованию при базовой относительной влажности – проведение исследований стабильности в условиях более высокой относительной влажности и вычислении потери в массе при базовой относительной влажности путем перерасчета.

Коэффициент проницаемости системы "контейнер - укупорка" можно определить экспериментально, используя пессимистический сценарий (например, наибольшее разведение из серии концентраций) для предлагаемого лекарственного препарата.

Это осуществляется путем экспериментального определения коэффициента проницаемости для системы "контейнер - укупорка" или путем расчета коэффициента скорости потери в массе между двумя условиями влажности при одной и той же температуре.





Определение коэффициента скорости потери в массе

Альтернативная относительная влажность	Базовая относительная влажность	Коэффициент скорости потери в массе при заданной температуре
60%	25%	1,9
60%	40%	1,5
65%	35%	1,9
75%	25%	3,0

Скорость потери в массе (при базовой ОВ) = скорость потери в массе (при альтернативной ОВ и той же температуре) * коэффициент скорости потери в массе

Например, при заданной температуре в 40 °С расчетная скорость потери в массе при хранении в условиях относительной влажности не более 25 % есть скорость потери в массе, соответствующая относительной влажности 75 %, умноженная на 3,0 - соответствующий коэффициент скорости потери в массе.

Лекарственные препараты в полимерной упаковке

Преимущества полимерной упаковки:

- устойчивость к механическим повреждениям при транспортировке
- возможность замораживания растворов
- меньшая масса
- более низкая стоимость из-за преимуществ технологии производства.

**Основной фактор риска –
состав материала полимера**



Недостатки полимерной упаковки:

- более высокая газопроницаемость
- риски ее применения, связанные с вымываемыми из полимерной упаковки веществами, которые могут оказывать токсическое действие или нежелательные реакции.



Качество лекарственного препарата оценивают по вымываемым веществам

Безопасность полимерной упаковки оценивают по экстрагируемым веществам с использованием различных экстрагентов

Вымываемые вещества - соединения, которые могут выделяться из системы упаковки (упаковки) и попадать в лекарственную форму при обычных условиях хранения и применения, могут вступать во взаимодействие с лекарственным препаратом: ионы переходных металлов, свободные радикалы.

Вымываемые ионы металлов могут образовывать нерастворимые комплексы с действующим или вспомогательным веществом. В пластиковых упаковочных материалах могут присутствовать остаточные свободные радикалы, образовавшиеся во время полимеризации, или процесса плавления пластика, или в результате радиолитического разложения пластика, стерилизованного гамма-излучением.





Оценка совместимости лекарственного препарата с полимерной упаковкой

Исследование эффективности лекарственного препарата, действующего вещества

- Целостность молекулы действующего вещества
- Адсорбция ЛП полимерным материалом
- Проницаемость материала упаковки
- Эффекты, влияющие на стабильность препарата:
 - изменение pH ЛП;
 - образование осадка из вымываемых веществ;
 - воздействие вымываемых веществ на спектральные свойства ЛП.

Исследование безопасности лекарственного препарата

- Вымываемые из упаковочных материалов вещества, способные оказывать токсическое воздействие или вызывать неожиданные побочные эффекты у пациентов.

Влияние производственного процесса

Критической стадией процесса производства жидких ЛП в полимерной упаковке является процесс стерилизации. Под воздействием высокой температуры и давления может происходить деформация полимерных ампул.

При стерилизации из полимерного материала в раствор препарата могут выделяться вещества, влияющие на физико-химические и токсикологические характеристики.

В регистрационном досье на ЛП для инфузий в полимерной упаковке должны быть приведены данные по содержанию веществ, поглощающих в УФ-области спектра, восстанавливающих веществ (при отсутствии указанных свойств действующего вещества), а для ЛП в упаковке из ПВХ – дополнительно по содержанию гемолитически действующих веществ на конец срока годности лекарственного препарата.



Резиновые укупорочные средства

Резиновые укупорочные средства для контейнеров, предназначенных для водных парентеральных ЛП, производят из материалов, полученных методом вулканизации эластомеров с соответствующими добавками (отвердители, вулканизирующие агенты, пластификаторы, красители, наполнители, антиоксиданты, лубриканты и др.) при увеличенном давлении и температуре

Эти химические добавки, их примеси и продукты разложения являются возможными экстрагируемыми и вымываемыми веществами





Многолетний опыт использования резиновых пробок различных марок показал, что лучшими фармацевтическими свойствами обладают пробки, изготовленные на основе хлорбутилового и бромбутилового каучуков, худшими – пробки на основе натурального каучука. Пробки ИР-21 (силиконовые белые) резко снижают рН и повышают оптическую плотность растворов в УФ-области из-за миграции бензойной кислоты.

Для изучения влияния укупорочных средств на качество лекарственного препарата исследование стабильности должно проводиться, в том числе, в горизонтальном и перевернутом положениях.

При изучении стабильности ЛП после вскрытия первичной многодозовой упаковки необходимо подтвердить, что пробка выдерживает условия самогерметизации и при прокалывании иглой - фрагментации на протяжении периода, указанного в инструкции по медицинскому применению.



Исследования стабильности при внесении изменений в систему упаковки/укупорки

Код изменения Б.ІІ.д.1.а.3.

Изменение первичной упаковки лекарственного препарата: качественный и количественный составы стерильных лекарственных препаратов и биологических (иммунологических) лекарственных препаратов.

Если в результате изменения предполагается использование упаковки, обладающей меньшими защитными свойствами, или при риске взаимодействия (преимущественно в отношении мягких и жидких лекарственных форм), рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.



Код изменения Б.ІІ.д.1.а.4.

Изменение первичной упаковки лекарственного препарата: качественный и количественный составы. Изменение затрагивает упаковку, обладающую меньшими защитными свойствами, при одновременном изменении условий хранения и (или) сокращении срока годности.

При использовании упаковок, обладающих меньшими защитными свойствами, или при риске взаимодействия (преимущественно в отношении мягких и жидких лекарственных форм), рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.



Код изменения Б.ІІ.д.1.6.2.

Изменение первичной упаковки лекарственного препарата: изменение вида контейнера или добавление нового контейнера. Стерильные лекарственные препараты и биологические (иммунологические) лекарственные препараты.

При использовании упаковок, обладающих меньшими защитными свойствами, или при риске взаимодействия (преимущественно для мягких и жидких лекарственных форм) рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.



Код изменения Б.ІІ.д.4.б.

Изменение формы или вместимости контейнера либо укупорки (первичной упаковки): изменение формы или вместимости затрагивает критичные показатели упаковочного материала, которые могут в значительной степени повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата.

Если изменение показателей качества (например, профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований готового препарата до и после его изменения:

- ✓ для лекарственных форм, стандартных в отношении показателей стабильности (например, твердых лекарственных форм с немедленным высвобождением, растворов), при условии стабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований 2 серий, объем которых не меньше, чем объем опытно-промышленных серий;
- ✓ для лекарственных форм, критических в отношении показателей стабильности (например, лекарственных форм с пролонгированным высвобождением), или при нестабильности фармацевтической субстанции рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.



Код изменения Б.ІІ.д.5.в.

Изменение вместимости упаковки лекарственного препарата: изменение номинальной массы (номинального объема) стерильных многодозовых (однодозовых с частичным извлечением) парентеральных лекарственных препаратов и биологических (иммунологических) многодозовых парентеральных лекарственных препаратов.

Если изменение показателей качества (например, профиля примесей) готового препарата может привести к снижению его стабильности, рекомендуется представить сравнительные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований готового препарата до и после его изменения, а именно: рекомендуется представить сравнительные 6-месячные данные о стабильности в условиях долгосрочных и ускоренных исследований не менее 3 первичных серий. 2 из 3 серий должны быть объемом не меньше, чем объем опытно-промышленных серий, объем 3-й может быть меньше.



Спасибо за внимание

