

# Стресс-исследования и фотостабильность как часть данных по фармацевтической разработке лекарственного средства

Л.И. Митькина, Е.Л. Ковалева, И.А. Прокопов

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

**Резюме:** Стресс-исследования лекарственных средств проводят с целью установления продуктов деградации лекарственных веществ под действием стресс-условий. Характер стресс-исследований зависит от свойств действующего вещества. Используют факторы, ускоряющие химические реакции: температуру, свет, влагу, pH среды, кислород, углекислый газ. Представленные данные необходимы для разработки методик определения посторонних примесей и количественного определения, для выбора надлежащих условий производства и хранения лекарственных средств.

**Ключевые слова:** лекарственные средства; стресс-исследования; деградация; фотостабильность.

**Библиографическое описание:** Митькина ЛИ, Ковалева ЕЛ, Прокопов ИА. Стресс-исследования и фотостабильность как часть данных по фармацевтической разработке лекарственного средства. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 9–12.

## STRESS STUDIES AND PHOTOSTABILITY AS A PART OF PHARMACEUTICAL DRUG DEVELOPMENT DATA

L.I. Mit'kina, E.L. Kovaleva, I.A. Prokopov

Federal State Budgetary Institution  
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

**Abstract:** Drug stress studies are conducted in order to identify drug degradation products under the influence of stress conditions. The principles of stress studies depend on characteristics of an active substance. The following factors accelerating chemical reactions are being used: temperature, light, moisture, pH, oxygen, carbon dioxide. The obtained results are required for the development of impurity identification and assay methods as well as for the choice of appropriate conditions for drug manufacture and storage.

**Key words:** drugs; stress studies; degradation; photostability.

**Bibliographic description:** Mit'kina LI, Kovaleva EL, Prokopov IA. Stress studies and photostability as a part of pharmaceutical drug development data. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 9–12.

Данные по исследованию стабильности лекарственных средств (ЛС) являются неотъемлемой частью регистрационного досье, представляемого регуляторным органам. Стресс-исследования – испытания стабильности в стресс-условиях, проводимые с целью изучения вынужденного процесса разложения (установления продуктов и механизмов разложения) ЛС. Данные стресс-исследований также позволяют оценить влияние кратковременных отступлений от заявленных условий хранения (например, при транспортировке). Эти исследования в большей степени относятся к данным по разработке ЛС и не являются основными данными по стабильности, требующимися для обоснования заявляемого срока годности.

Стресс-исследования позволяют выявить возможные продукты деградации для установления механизмов разложения действующих веществ, разработки и валидации соответствующих аналитических методик [1–3]. Информация об устойчивости фармацевтических субстанций по отношению к воздействию химически активных компонентов воздуха может оказаться необходимой для организации целенаправленного поиска стабилизаторов, разработки оптимальной технологии производства как фармацевтических субстанций, так и лекарственных форм, и для определения основных требований к первичной упаковке.

Цель настоящей публикации – дать рекомендации по условиям проведения стресс-исследований и оценке полученных результатов.

Одним из наиболее значимых практических аспектов применения данных, полученных по результатам проведенных стресс-исследований, является использование приема «искусственного старения» при оценке содержания родственных соединений и продуктов деградации в ЛС. При использовании хроматографических методов анализа возможно применение частичной деградации действующего вещества в стрессовых условиях, например при повышенной температуре, или его модификации в результате реакций гидролиза, окисления, галоидирования, термо- и фотодеструкции и т.п. (в зависимости от химической природы действующего вещества) [4]. Цель такой обработки:

– получить возможные продукты разложения действующего вещества и/или соединения, близкие по химической структуре к действующему веществу, которые затем можно использовать для проверки разделительной способности хроматографической системы;

– избежать использования дорогостоящих и труднодоступных стандартных образцов примесей.

Такой прием описан в некоторых фармакопейных статьях Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания (ГФ XII) [5]: при определении посторонних примесей в фармацевтической субстанции «Анальгин» получают продукт гидролиза – метиламиноантипирин, такой же прием использует и Европейская фармакопея [6]; при определении посторонних примесей методом ВЭЖХ в фармацевтической субстан-

ции «Дротаверин» для оценки пригодности хроматографической системы получают продукт его окисления калия перманганатом в кислой среде [5].

Согласно ОФС 42-0075-07 ГФ XII «Сроки годности лекарственных средств» [5], изучение стабильности ЛС позволяет установить наиболее вредные влияния внешних факторов (высоких или низких температур, света, влаги, кислорода и других компонентов воздуха и т.п.) в зависимости от времени и условий их воздействия. При этом обязательно определяют:

а) степень изменения физических и химических свойств ЛС (внешний вид, температура плавления или кипения, химический состав или содержание компонентов и т.д.) при нагревании и охлаждении, при взаимодействии с влагой, кислородом и другими компонентами воздуха, при воздействии прямого и рассеянного света;

б) гигроскопичность ЛС;

в) токсичность или другой показатель вредного физиологического воздействия на организм.

Перечень свойств ЛС и внешних факторов, которые исследуют при изучении стабильности, определяет предприятие-изготовитель (разработчик), который может также включить и специальные физико-химические и аналитические характеристики изучаемых образцов, а в случае необходимости дополнительно использовать и другие методы (биологические методы анализа и фармакологические испытания).

Характер стресс-исследования зависит от индивидуальных особенностей действующего вещества и лекарственной формы.

При проведении стресс-исследований необходимо учитывать влияние температуры (с повышающим шагом в 10 °С, например, 50 °С, 60 °С и т.д., выше температуры ускоренного испытания), влажности (например, 75% отн. влажн. или выше) и, если требуется, окисления и фотолиза на действующее вещество. В исследовании также необходимо оценивать подверженность действующего вещества, находящегося в растворе или суспензии, гидролизу в широком диапазоне значений рН.

Порядок проведения исследований стабильности фармацевтических субстанций по отношению к воздействию влаги (водяного пара) и других химически активных компонентов воздуха (кислорода и углерода диоксида) описан в доступной литературе [7]. Испытание проводят не менее чем на двух сериях ЛС. Параллельно с экспериментальным хранением исследуемых образцов проводят хранение контрольных образцов тех же серий. При экспериментальном хранении следует обеспечить свободный доступ газовой фазы ко всей массе исследуемого вещества. Наблюдения за изменением качества изучаемых образцов должно проводиться через сроки, эквивалентные трем или шести месяцам обычного хранения в стандартных условиях, анализ контрольных образцов возможен только по окончании экспериментального хранения. Продолжительность экспериментального хранения, как правило, ограничивается сроком, эквивалентным одному году хранения в стандартных условиях. В качестве характеристик стандартных условий приняты следующие параметры окружающей атмосферы: давление 760 мм рт. ст., температура 20 °С, относительная влажность 60%, содержание кислорода 20,66% объемных, содержание углекислого газа 0,03 % объемных.

Изучение воздействия каждого из химически активных компонентов воздуха на фармацевтические суб-

станции предусматривает экспериментальное хранение в атмосфере контролируемого состава.

Экспериментальное хранение фармацевтических субстанций в атмосфере с повышенным парциальным давлением водяного пара проводят с целью исследования их гигроскопичности и химической стойкости по отношению к воздействию влаги. Исследование химической устойчивости фармацевтических субстанций к воздействию водяного пара проводят при атмосферном давлении и температурах 20, 30, 40 или 50 °С при относительной влажности, равной 90%. Для создания фиксированного парциального давления паров воды возможно использование кристаллогидрата состава  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  при температурах 20, 25 или 30 °С. Фармацевтическая субстанция, содержание влаги в которой при экспериментальном хранении в атмосфере с 90% относительной влажностью в течение срока, эквивалентному одному году хранения в стандартных условиях, возросло более чем до 10%, согласно [7] признается гигроскопичной, что влечет за собой необходимость специальных условий расфасовки, хранения и специальной упаковки.

Следует отметить, что Европейская фармакопея [6] оценивает степень гигроскопичности веществ иначе: вещество в сосуде без крышки при температуре 25 °С помещают в эксикатор, содержащий насыщенный раствор аммония хлорида или аммония сульфата, или в климатическую камеру с параметрами  $(25 \pm 1) ^\circ C$  и  $(80 \pm 2)\%$  относительной влажности на 24 часа. В зависимости от увеличения массы вещество интерпретируют как «расплывающееся», «очень гигроскопичное», «гигроскопичное» или «мало гигроскопичное».

При изучении влияния на стабильность фармацевтической субстанции атмосферного кислорода выполняют сравнительные испытания при одинаковой температуре, но помещая одну порцию исследуемого вещества слоем не более 0,5 см в чашке Петри в открытый сосуд, а другую – в запаянную ампулу, из которой вытеснен воздух продуванием азота или аргона [7]. Для исследования воздействия углекислого газа вещество помещают в эксикатор, заполненный углекислым газом, контрольный образец – в эксикатор, заполненный инертным газом.

Неотъемлемой частью стресс-испытаний является исследование фотостабильности [1].

Ниже приведены рекомендации руководства ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения) [8, 9] по изучению фотостабильности ЛС (в Российской Федерации на настоящий момент нормативные документы, регламентирующие проведение исследования фотостабильности ЛС, отсутствуют).

Системный подход к изучению фотостабильности должен включать следующие исследования: изучение ЛС вне первичной упаковки; при наличии влияния света на ЛС, находящееся вне первичной упаковки, – в первичной упаковке; при наличии влияния света на ЛС, находящееся в первичной упаковке – изучение ЛС в коммерческой упаковке.

Объем исследований ЛС должен определяться на основании наличия (или отсутствия) изменений, возникших в конце изучения влияния света. Фотостабиль-

ность, как правило, изучают на одной серии ЛС, исследование должно проводиться при постоянной температуре. При изменении свойств лекарственного препарата (например, состава, упаковки), необходимы повторные исследования. В качестве источника света может использоваться:

1) любой источник света, предназначенный для излучения в диапазоне, эквивалентном эмиссионному стандарту D65/ID65, как то: флуоресцентная лампа искусственного дневного света, излучающая в видимом и ультрафиолетовом (УФ) диапазонах; ксеноновая или металлгалогенная лампа (D65 – международный признанный стандарт наружного непрямого дневного освещения, определенный в ИСО 10977 (1993) [10]; ID65 – эквивалентный стандарт непрямого дневного освещения в помещениях). С источниками света, выделяющими значительное излучение в диапазоне ниже 320 нм, допускается использовать необходимые фильтры для устранения такого излучения;

2) ультрафиолетовая лампа ближнего спектра, излучающая в области 320–400 нм с максимальной излучаемой энергией в диапазоне 350–370 нм, при этом достаточная доля энергии должна приходиться на интервалы 320–360 и 360–400 нм.

Образцы подвергают воздействию света, обеспечивающего освещение не менее 1,2 млн. люкс/ч и суммарную энергию ультрафиолета ближнего спектра не менее  $200 \text{ Вт} \times \text{ч}/\text{м}^2$ .

Образцы могут подвергаться воздействию валидированной актинометрической системы, обеспечивающей заданную экспозицию или необходимую продолжительность воздействия [10].

С целью изучения прямого воздействия света образцы твердых фармацевтических субстанций помещают в стеклянную или пластиковую посуду и распределяют по контейнеру таким образом, чтобы толщина слоя не превышала 3 мм. Фармацевтические субстанции, представляющие собой жидкости, помещают в химически инертные прозрачные контейнеры [8].

В зависимости от фоточувствительности фармацевтической субстанции и интенсивности источников света допускается использовать различные условия воздействия. По завершении периода экспозиции образцы подлежат анализу на предмет изменений их физических свойств (например, внешний вид, прозрачность или цвет раствора), содержания действующего вещества, продуктов деградации с помощью методик, надлежащим образом валидированных для анализа продуктов, которые возникают в процессе фотохимической деградации. Если в результате экспозиции образец потерял гомогенность, для обеспечения репрезентативности

пробы необходимо провести гомогенизацию всего образца.

Для некоторых лекарственных препаратов, в отношении которых имеется подтверждение о полной непроницаемости для света их первичной упаковки, как то: алюминиевые тубы или банки, исследование, как правило, проводят только на неупакованном лекарственном препарате. При изучении образцов лекарственного препарата вне их первичной упаковки, рекомендуется располагать образцы таким образом, чтобы обеспечить максимальную площадь воздействия источника света. Например, таблетки, капсулы и т.д. необходимо разложить в один слой. Если требуется изучение лекарственного препарата в его первичном контейнере или вторичной упаковке, образцы необходимо расположить горизонтально или поперечно к источнику света, в зависимости от того, что обеспечивает наиболее однородную их экспозицию.

При изучении порошков необходимо убедиться, что в отдельных тестах используется достаточное (репрезентативное) количество образцов. Изучение твердых лекарственных форм для приема внутрь необходимо осуществлять на достаточном количестве лекарственного препарата, например, на 20-ти таблетках или капсулах. Так же, как для фармацевтических субстанций, для образцов, которые могут потерять гомогенность после экспозиции (например, кремы, мази, суспензии и т.д.), необходимо провести их гомогенизацию для обеспечения репрезентативности выборки.

Таким образом, использование факторов, ускоряющих процесс разложения действующего вещества: температуру, свет, влагу, рН среды, кислород, углекислый газ, – позволяет получить результаты, необходимые для разработки методик контроля, выбора надлежащих условий производства и хранения лекарственных средств. Проводимые стресс-исследования направлены на установление мер предосторожности, необходимых при разработке оптимального состава лекарственного препарата и при его производстве. Полученные данные обуславливают необходимость использования особой упаковки, обеспечивающей предохранение лекарственного средства от нежелательных воздействий внешней среды. По результатам исследований при необходимости предъявляются специальные требования к маркировке лабильных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов [11], устанавливаются особые параметры хранения ЛС: требования к влажности, освещенности, герметичности и т.д. Выполнение предписанных условий хранения наряду с правильно подобранной системой упаковки обеспечивает качество, эффективность и безопасность ЛС в течение всего периода обращения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1A(R2) // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available from: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf).
2. Stability Testing For New Dosage Forms, Q1C. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available from: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1C/Step4/Q1C\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1C/Step4/Q1C_Guideline.pdf).
3. Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products (CPMP/QWP/122/02 Rev. 1 corr). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003466.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf).

## REFERENCES

1. Stability Testing of New Drug Substances and Products, Q1A(R2) // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available from: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf).
2. Stability Testing For New Dosage Forms, Q1C. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available from: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1C/Step4/Q1C\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1C/Step4/Q1C_Guideline.pdf).
3. Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products (CPMP/QWP/122/02 Rev. 1 corr). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003466.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf).

4. Правила составления, изложения и оформления нормативной документации на фармацевтические субстанции. Правила составления, изложения и оформления нормативной документации на препараты в лекарственной форме «Таблетки». В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 2. М.: Гриф и К; 2013.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Часть 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 2008.
6. European Pharmacopoeia. 8th ed. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
7. Инструкция по проведению работ по изучению устойчивости лекарственных средств-субстанций к воздействию влаги и других химически активных компонентов воздуха. (И 64-15-77). Утв. Министерством медицинской промышленности 10 октября 1977 г. М.; 1977.
8. Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products, Q1B. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available from: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf).
9. Yoshioka S. et al. Quinine Actinometry as a method for calibrating ultraviolet radiation intensity in light-stability testing of pharmaceuticals. Drug Development and Industrial Pharmacy 1994; 20(13), 2049–2062.
10. ИСО 10977 (1993). Фотография. Обработанные цветные фотопленки и бумажные позитивы. Методы измерения устойчивости изображения.
11. Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances (CPMP/QWP/609/96 Rev. 2). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003468.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003468.pdf).

**ОБ АВТОРАХ:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

*Митькина Лидия Ивановна.* Начальник управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.

*Ковалева Елена Леонардовна.* Заместитель директора Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.

*Прокопов Илья Алексеевич.* Главный эксперт управления экспертизы № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. фарм. наук.

**АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:**

Митькина Лидия Ивановна; [Mitkina@expmed.ru](mailto:Mitkina@expmed.ru)

Статья поступила 26.12.2014 г.

**AUTHORS:**

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

*Mitkina LI.* Head of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

*Kovaleva EI.* Deputy Director of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

*Prokopov IA.* Chief expert of expertise office № 3 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Принята к печати 05.05.2015 г.