

## ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

---

Аспекты стабильности

ОФС.1.1.0026.18

лекарственных средств

Вводится впервые

---

В настоящей общей фармакопейной статье приведены аспекты, касающиеся стабильности лекарственных средств, которые рекомендуется использовать в качестве дополнительной информации при фармацевтической разработке и изучении стабильности лекарственных средств, при хранении и транспортировании, а также на других этапах обращения лекарственных средств, где это применимо.

*Стабильность* — способность лекарственного средства сохранять химические, физические, микробиологические, биофармацевтические и фармакологические свойства в определенных границах в течение установленного срока годности.

В зависимости от сохраняемых свойств определены условия, которые характеризуют тот или иной вид стабильности лекарственного средства.

*Химическая стабильность*— сохраняются химическая целостность и количественное содержание/активность каждого действующего вещества в пределах допустимых значений.

*Физическая стабильность* – сохраняются исходные физические свойства лекарственного средства, включая внешний вид, вкус, однородность, растворимость, суспендируемость и др.

*Микробиологическая стабильность* – сохраняются стерильность или микробиологическая чистота лекарственного средства в соответствии с установленными требованиями; эффективность присутствующих

антимикробных консервантов сохраняется в пределах допустимых значений.

*Терапевтическая стабильность* – терапевтический эффект лекарственного препарата не меняется.

*Токсикологическая стабильность* – не происходит заметного повышения токсичности лекарственного препарата.

Для сохранения лекарственным средством надлежащего качества, эффективности и безопасности в течение установленного срока годности необходимо учитывать факторы, влияющие на стабильность лекарственного средства. Один и тот же фактор может привести к потере как одного, так и нескольких видов стабильности, при этом утрата стабильности может происходить на различных этапах обращения лекарственного средства.

Требования к изучению стабильности и установлению сроков годности лекарственных средств промышленного производства регламентированы ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств», ОФС «Стабильность биологических лекарственных средств».

Стабильность лекарственных препаратов аптечного изготовления, как правило, обеспечивается выполнением требований ОФС «Стерильные лекарственные препараты аптечного изготовления», ОФС «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления», а также действующих нормативных и правовых законодательных документов.

### **Влияние процессов химической деградации**

На стабильность лекарственного средства может оказать влияние любой компонент, входящий в его состав, независимо от того обладает этот компонент терапевтической активностью или нет. К потере стабильности, деградации (разложению) фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества могут привести протекающие в лекарственном средстве химические реакции. Процесс химической деградации лекарственного средства может не сопровождаться какими-либо изменениями его физических свойств, включая внешние признаки, запах и др. Для оценки химической стабильности лекарственных средств проводят,

как правило, стрессовые испытания с целью выявления процессов разложения и установления продуктов и механизмов деградации компонентов лекарственного средства. Наиболее часто разложение лекарственного средства сопровождается указанными ниже химическими реакциями, которые могут проходить как самостоятельно, так и в сочетании друг с другом.

**Гидролиз.** Гидролитическому расщеплению подвержены компоненты лекарственного средства, относящиеся к таким классам, как: сложные эфиры, амиды, лактамы. Чаще всего процесс катализируют ионы водорода и гидроксид-ионы, а также вещества, кислотного или основного характера, используемые обычно в качестве компонентов в составе буферных систем. Скорость гидролиза увеличивается прямо пропорционально давлению водяного пара в окружающей среде, снижаясь до незначительного уровня при низком содержании водяного пара.

К сложным эфирам, подверженным гидролизу, относятся, например, прокаин, тетракаин, физостигмин, метилдопа, ацетилсалициловая кислота и др. Гидролиз амидной связи протекает в молекулах эргометрина, натрия бензилпенициллина, хлорамфеникола, некоторых местных анестетиков. При этом расщепление амидной связи происходит медленнее, чем сложноэфирной связи. Например, прокаин может гидролизироваться уже при автоклавировании, в то время как прокаинамид устойчив в этих условиях. Амидная (или пептидная) связь в пептидах и белках различается по способности к гидролизу. Лактамное кольцо и азометиновая (или иминная) связь также проявляют способность к гидролитическому расщеплению, например, в случае бензодиазепинов (нитразепам) и хлордиазэпоксида. Катализаторами процесса являются не только неблагоприятные значения pH, но и некоторые вещества, например, декстроза и медь при гидролизе ампициллина.

Для подавления гидролиза и повышения устойчивости к нему лекарственных средств могут применяться следующие методы:

- определение значений рН, обеспечивающих максимальную устойчивость действующего вещества, и последующее получение лекарственной формы при установленных значениях рН, если применимо;

- изменение диэлектрической постоянной среды путем добавления неводных растворителей, например, спирта этилового, глицерина, пропиленгликоля и др.;

- уменьшение растворимости действующего вещества в лекарственной форме путем добавления цитратов, декстрозы, сорбитола, глюконата и др.;

- комплексообразование действующего вещества, например, добавление кофеина к водным растворам бензокаина и прокаина, приводящее к подавлению их гидролиза;

- использование поверхностно-активных веществ в составе лекарственного препарата.

**Дегидратация.** Реакция отщепления воды наиболее характерна для спиртов, этот процесс катализируют кислоты. Дегидратация действующего вещества может привести к потере его фармакологической активности, возникновению или повышению токсичности. Например, в результате дегидратации тетрациклина образуется эпиангидротетрациклин с низкой антибактериальной активностью и высокой токсичностью.

**Окисление.** Способность к окислению проявляют вещества, имеющие в структуре фенольную группу, например, морфин, фенилэфрин, катехоламины (эпинефрин, допамин), или соединения, представляющие собой сопряженные диены (ретинолы, ненасыщенные свободные жирные кислоты), ароматические гетероциклические соединения, нитрозо- и нитропроизводные, альдегиды. Продукты окисления обычно не обладают терапевтической активностью. Визуальные признаки окисления лекарственного средства не всегда можно определить, например, переход окраски бесцветных растворов эпинефрина к продуктам его окисления, имеющими янтарно-желтый цвет, заметен не во всех разведениях и не для любого газа, используемого при наполнении ампул с эпинефрином.

В большинстве случаев процесс окисления лекарственных средств запускается, когда показатели рН превышают оптимальные, в присутствии многовалентных ионов тяжелых металлов (медь, железо и др.), а также при воздействии кислорода воздуха и ультрафиолетового излучения.

**Изомеризация.** Вещества, являющиеся изомерами могут подвергаться процессу изомеризации, который, как правило, протекает с более высокой скоростью при значениях рН среднего диапазона, как правило, при рН более 3,0. Изомеризация сопровождается превращением действующего вещества в его оптический (эпимеризация) или геометрический (*цис-транс*-изомеризация) изомер со слабой фармакологической активностью или даже с полной потерей активности. Например, значительное уменьшение активности эпинефрина в растворах при низких значениях рН связано с рацемизацией за счет превращения фармакологически активной формы (левовращающий изомер) в менее активный правовращающий изомер.

Эпимеризации в наибольшей степени подвержены соединения группы тетрациклинов. Скорость реакции зависит от рН и достигает максимального значения при рН 3,2; процесс ускоряют фосфат- и цитрат-ионы. В результате реакции эпимеризации происходит пространственная перегруппировка диметиламиновой группы тетрациклина и образуется равновесная смесь тетрациклина с его эпимером (4-эпитетрациклин), который обладает более низкой фармакологической (антибактериальной) активностью.

В некоторых случаях реакция изомеризации протекает совместно с другими химическими процессами деградации веществ. Например, пилокарпин подвергается одновременно основному гидролизу с образованием пилокарпат-иона и эпимеризации под действием гидроксид-иона с образованием изопилокарпина, который в последующем также гидролизует в изопилокарпат-ион.

*Цис-транс*-изомеризация также является причиной потери фармакологической активности, если геометрические изомеры различаются по активности. Изомеризация ретинола (витамин А) по атомам углерода в

положениях 2 и 6 приводит к образованию *цис*-изомеров с общей активностью, сопоставимой с активностью одной молекулы полного *транс*-изомера.

**Декарбоксилирование.** Реакция характерна для веществ, содержащих карбоксильную или карбонильную группу, сопровождается выделением углерода диоксида. Как правило, образующееся соединение характеризуется меньшей фармакологической активностью. Декарбоксилированию подвергаются некоторые карбоновые кислоты, например, при нагревании растворов пара-аминосалициловой кислоты происходит потеря углерода диоксида из карбоксильной группы и снижение фармакологической активности лекарственного средства.

Реакция декарбоксилирования  $\beta$ -кетонных кислот может возникать в некоторых твердых лекарственных формах антибиотиков, содержащих карбонильную группу при  $\beta$ -углероде карбоновой кислоты или карбоксилат-анион. Такие реакции декарбоксилирования характерны для карбенициллина динатриевой соли, карбенициллиновой кислоты, натрия тикарциллина и тикарциллиновой кислоты.

**Полимеризация** Полимеризация двух и более молекул вещества приводит к образованию сложной молекулы (димер, олигомер, полимер). Реакция полимеризации может происходить при хранении концентрированных водных растворов аминопенициллинов, например, натрия ампициллина. В результате раскрытия  $\beta$ -лактамного кольца за счет реакции с амино-группой боковой цепи второй молекулы ампициллина образуется димер, который в дальнейшем может превращаться в соединения с большей степенью полимеризации. Образующиеся продукты полимеризации могут быть причиной возникновения специфических аллергических реакций к ампициллину. Способность к димеризации аминопенициллинов, определяемая скоростью димеризации, увеличивается от ампициллина к амоксициллину.

## Влияние особенностей лекарственных форм

Основными факторами особенностей лекарственных форм которые могут повлиять на стабильность лекарственной формы, в большинстве случаев являются такие как, размер частиц (это касается особенно суспензий и эмульсий), рН, состав системы растворителей (в том числе, присутствие в ней воды и ее общая полярность), совместимость между анионами и катионами, ионная сила раствора, специальные химические добавки, а также особенности молекулярного связывание и диффузия действующих и вспомогательных веществ.

Процессы деградации лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах протекают относительно медленнее по сравнению с лекарственными препаратами в жидких лекарственных формах. В присутствии влаги скорость разложения твердых веществ, входящих в состав лекарственного препарата, может измениться (ОФС «Взаимодействие воды и твердых веществ: определение изотермы сорбции-десорбции и активности воды»). Некоторые твердые вещества, имеющие температуру плавления выше комнатной, при взаимодействии друг с другом образуют эвтектическую смесь, имеющую температуру плавления ниже комнатной, представляющую собой раствор, одновременно насыщенный обоими твердыми веществами.

**Влияние рН.** Скорость деградации многих лекарственных средств в растворе экспоненциально возрастает или замедляется при понижении или повышении уровня рН относительно определенного диапазона значений. По степени воздействия неподходящий уровень рН сопоставим с воздействием высокой температуры, т.е. является фактором с наибольшей вероятностью вызывающим клинически значимое снижение различных видов стабильности в результате реакций гидролиза и окисления. Например, лекарственный препарат в виде лекарственной формы «Раствор» или «Суспензия», может сохранять стабильность в течение установленного срока годности (дней, месяцев, лет) пока он находится в исходной форме выпуска, но при смешивании с другими жидкостями, изменяющими рН, происходит потеря

стабильности лекарственной формы в течение нескольких дней или даже минут. Отклонение значения рН даже на единицу (например, с 4 до 3 или от с 8 до 9) может снизить стабильность лекарственного средства в 10 или более раз.

Для действующих веществ, склонных к гидролизу, влияние рН на скорость гидролиза, как правило, устанавливают в процессе разработки лекарственной формы. Полученный профиль «рН – скорость гидролиза» позволяет определить значение рН, обеспечивающее наибольшую стабильность. Однако оно не всегда может быть использовано при получении лекарственной формы ввиду ухудшения растворимости или ослабления терапевтического эффекта лекарственного препарата при данном значении рН. Такая зависимость особенно характерна для слабоосновных действующих веществ, например, физостигмина, пилокарпина и атропина, применяемых в виде глазных капель. Хотя их максимальная стабильность наблюдается в кислых растворах, терапевтический эффект в большей степени проявляется ими в основной форме, чем в солевой.

Для поддержания рН в пределах диапазона, обеспечивающего минимальную скорость деградации, в состав лекарственных препаратов, выпускаемых в виде жидких лекарственных форм, вводят буферные системы рН, обычно представляющие собой смесь слабой кислоты или слабого основания с их солями. Вместе с тем, необходимо проявлять осторожность при выборе буферных систем, так как ее компоненты, добавленные для регулирования рН лекарственной формы, могут катализировать кислотно-основной гидролиз, кроме того, изменение уровня рН может привести к окислительной деградации веществ, склонных к окислению, например, эпинефрина, некоторых гормонов, витаминов.

Значение рН лекарственных препаратов в виде жидких лекарственных форм регулируют также для достижения растворимости веществ, входящих в состав лекарственного препарата. Например, значение рН, сопоставляемое с соответствующим значением показателя константы кислотности ( $pK_a$ ),

позволяет контролировать содержание обычно более растворимых ионизированных и менее растворимых неионизированных частиц слабых органических электролитов.

Также необходимо учитывать влияние рН на физическую стабильность лекарственных форм в виде гетерогенных двухфазных дисперсных систем, особенно эмульсий. Например, эмульсии типа «масло в воде» для парентерального применения при значениях рН в кислой области, дестабилизируются.

**Межионная (катион-анионная) совместимость.** Свободное существование противоположно заряженных ионов в растворе, исключающее образование нерастворимых соединений, указывает на их совместимость в растворенном состоянии. Межионная совместимость зависит, главным образом, от величины заряда и размера ионов. Как правило, многовалентные ионы с противоположным зарядом с большей вероятностью будут несовместимыми. Поэтому необходимо учитывать, что несовместимость может возникнуть при добавлении иона крупного размера с зарядом, противоположным заряду иона вещества лекарственного средства.

**Ионная сила.** Воздействие ионной силы раствора, т.е. интенсивности электрического поля, создаваемого ионами в растворе, может происходить в при использовании электролитов в качестве вспомогательных веществ, предназначенных для изотонирования растворов лекарственных средств, предотвращения окисления действующих веществ или поддержания необходимого значения рН при применении в качестве компонентов буферной системы лекарственного средства. Влияние общей концентрации растворенных электролитов на скорость реакций гидролиза обусловлено влиянием ионной силы на межионное притяжение. Как правило, константа скорости гидролиза обратно пропорциональна ионной силе в случае противоположно заряженных ионов (например, катиона действующего вещества и анионов вспомогательного вещества) и прямо пропорциональна ионной силе для одноименно заряженных ионов. Реакция, в результате

которой из-за увеличения ионной силы образуются ионы, противоположные по заряду исходным ионам лекарственного средства, может повысить скорость гидролиза лекарственного средства. Кроме того, высокая ионная сила неорганических солей может снижать растворимость некоторых лекарственных средств.

**Растворители.** Многие вещества, склонные к гидролизу в водных растворах, стабилизируют путем использования неводных растворителей в процессе получения лекарственной формы. Часто в качестве таких растворителей применяют этанол, глицерин, пропиленгликоль. Влияние неводных растворителей на стабильность веществ обосновано их диэлектрической постоянной, уменьшение которой, как правило, понижает скорость деградации. Однако и в этом случае стабильность зависит от заряда ионной формы вещества и атакующего иона, например, иона водорода, катализирующего гидролиз катионных веществ или гидроксид-иона, катализирующего гидролиз анионных веществ. При одноименных зарядах взаимодействующих ионов низкая диэлектрическая постоянная повышает устойчивость вещества в процессе получения лекарственной формы. Противоположные заряды взаимодействующих ионов не позволяют обеспечить стабильность лекарственной формы в растворителях с низкой диэлектрической постоянной.

**Поверхностно-активные вещества.** Присутствие поверхностно-активных веществ в мицеллярной форме оказывает влияние на скорость гидролиза веществ. Степень влияния зависит от различия констант скорости гидролиза вещества в водном растворе и солюбилизированном состоянии внутри мицеллы. Для стабилизации неполярных и малополярных веществ наиболее эффективны неионогенные поверхностно-активные вещества. В случае ионогенных поверхностно-активных веществ устойчивость к гидролизу веществ определяется зарядами мицеллы и атакующего иона. При основном гидролизе солюбилизация вещества в анионную мицеллу подавляет скорость гидролиза вследствие отталкивания от одноименно

заряженных гидроксид-ионов. Катионная мицелла, наоборот, может усилить основной гидролиз. Поверхностно-активные вещества могут предотвращать также окислительную деградацию лекарственных средств.

### **Влияние факторов окружающей среды**

Основными факторами окружающей среды, способными оказать неблагоприятное влияние на стабильность лекарственного средства, являются температура, свет, влажность, кислород, углекислый газ. При изучении стабильности лекарственных средств обязательно исследуют его термическую стойкость при высоких и низких температурных режимах, а при необходимости, его чувствительность к воздействию влаги, света, кислорода и других компонентов воздуха. Такие испытания проводят, как правило, в стрессовых условиях в соответствии с требованиями ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств», ОФС «Определение фотостабильности лекарственных средств».

**Температура.** Как правило, скорость химической реакции увеличивается экспоненциально при повышении температуры на каждые 10 °С. Данная зависимость характерна почти во всех случаях гидролиза лекарственных средств и в некоторых реакциях окисления. Фактический температурный коэффициент скорости определенной реакции зависит от ее энергии активации. Энергию активации в данном случае рассматривают как функцию определенной реакционной способности химической связи действующего вещества и лекарственной формы (растворитель, рН, добавки). Например, если лекарственный препарат, который должен храниться при низкой температуре, так как содержит легкогидролизуемое действующее вещество, подвергнуть воздействию температуры на 20 °С выше, то ожидается, что в этих условиях срок годности лекарственного препарата может снизиться на 1/4 – 1/25 от его срока годности при хранении в условиях низких температур.

Вместе с тем, неправильно установленные низкие температуры могут оказывать отрицательное воздействие на стабильность лекарственного

средства. Например, хранение при низких температурах может привести к чрезмерному повышению вязкости или пересыщенности лекарственных препаратов в некоторых жидких лекарственных формах. Замораживание может вызвать увеличение размера капель эмульсий вплоть до их разрушения, денатурацию белков и в некоторых редких случаях, образование менее растворимых полиморфных соединений веществ.

***Влияние световой энергии.*** Воздействие, в первую очередь, ультрафиолетового излучения способно вызвать окисление (фотоокисление) и расщепление (фотолиз) ковалентных связей веществ. Фотоокислению в значительной степени подвержены нифедипин, нитропруссид, рибофлавин, фенотиазины и другие вещества. В светочувствительных соединениях под действием фотохимической энергии образуются промежуточные продукты свободных радикалов, которые могут привести к запуску цепных реакций. Процесс фотолиза, например, фенотиазина и хлорпромазина сопровождается обесцвечиванием их растворов. Устойчивость к фотохимической деградации веществ можно обеспечить использованием в лекарственных препаратах вспомогательных веществ с необходимыми функциональными свойствами (антиоксидантов, стабилизаторов и др.), наполнением ампул и флаконов лекарственным препаратом в атмосфере инертного газа (азота), надлежащей системой светозащитной упаковки, соблюдением правил хранения и др.

### **Признаки нестабильности лекарственных форм**

Наиболее частым признаком нестабильности лекарственного средства являются результаты процессов его химической деградации, в первую очередь вызванные реакциями гидролиза, окислительно-восстановительными, фотолизом. Химическая нестабильность может быть обусловлена взаимодействием между компонентами лекарственного средства, взаимодействием между лекарственным средством и материалами системы упаковки и другими причинами. Заметное снижение активности действующего вещества может быть вызвано диффузией содержимого упаковки через проницаемую или полупроницаемую поверхность системы

упаковки из полимерных материалов, или комбинацией других реакций с диффузией.

Выявить признаки химической деградации лекарственных средств органолептическими методами довольно сложно, как правило, они могут быть определены при проведении испытаний лекарственных средств на соответствие их качества требованиям фармакопейной статьи и/или нормативной документации. Вместе с тем, в некоторых случаях чрезмерно активный процесс химической деградации сопровождается физическими изменениями, которые могут быть обнаружены по внешним признакам. О возможной нестабильности лекарственного средства могут предупреждать такие физические признаки, как резкое изменение цвета и запаха, образование осадка, помутнение раствора и др. По внешним признакам также может быть обнаружено микробиологическое загрязнение лекарственного средства.

Данные по изучению стабильности лекарственного средства с учетом, при необходимости, результатов клинических, токсикологических исследований, позволяют производителю лекарственного средства подобрать условия, обеспечивающие его стабильность, включая оптимальный состав, необходимую лекарственную форму и систему упаковки, рекомендации по хранению и сроку годности лекарственного средства. Выполнение требований, указанных в ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» и ОФС «Хранение лекарственных средств», позволяет обеспечить сохранение всех видов стабильности в течение установленного срока годности. Наиболее распространенные признаки физической нестабильности лекарственных препаратов в различных лекарственных формах, приведенные ниже, позволяют своевременно выявить лекарственные средства с признаками ухудшения качества.

***Твердые лекарственные формы.*** Многие твердые лекарственные формы предназначены для хранения в условиях пониженной влажности. Запотевание, образование капель жидкости на внутренней поверхности

упаковки, комкование лекарственного препарата указывают на нарушение регламентируемых условий хранения лекарственного препарата. Наличие внутри оригинальной упаковки осушителя (влагопоглотителя) указывает на необходимость проявления особой осторожности при хранении и отпуске лекарственного препарата. Некоторые продукты деградации, например, салициловая кислота, образующаяся при гидролизе ацетилсалициловой кислоты, могут появляться в виде отложения кристаллов на поверхности твердой лекарственной формы или на стенках упаковки.

*Твердые и мягкие желатиновые капсулы.* Поскольку содержимое капсулы заключено в желатиновую оболочку, изменение внешнего вида или целостности, включая затвердевание или размягчение оболочки, представляется основным признаком нестабильности желатиновых капсул. Выделение газа, вызывающее вздутие капсулы, является еще одним признаком нестабильности.

*Таблетки, не покрытые оболочкой.* На физическую нестабильность таблеток, не покрытых оболочкой, указывает образование на дне упаковки чрезмерного количества порошка и/или кусочков (крошек), появившихся от истертых, раздробленных или расколотых таблеток. Трещины или сколы, неравномерность окраски, изменение цвета или обесцвечивание окрашенных таблеток, набухание или слипание, отложение кристаллов на поверхности таблеток или на стенках упаковки, также являются признаками нестабильности.

*Таблетки, покрытые оболочкой.* Признаками физической нестабильности таблеток, покрытых оболочкой, является появление трещин, неравномерность окраски или липкости поверхности, слипание таблеток.

*Порошки и гранулы.* Порошки и гранулы, не предназначенные для растворения в оригинальной упаковке, могут слеживаться и превращаться в твердую массу или изменять цвет, что может быть признаком нестабильности лекарственного средства.

*Порошки и гранулы, предназначенные для приготовления растворов*

*или суспензий.* Лекарственные препараты в таких лекарственных формах требуют особого внимания, так как обычно они содержат антибиотики или витамины, которые особенно чувствительны к влаге. Оригинальная упаковка лекарственных форм, как правило, обеспечивает защиту от воздействия влаги. О нестабильности лекарственной формы может свидетельствовать необычный внешний вид порошка или гранул, например, их слеживание, спекание в твердую массу. Запотевание или появление капель жидкости на внутренней поверхности упаковки обычно говорит о непригодности лекарственного препарата для применения. Неприятный запах также может свидетельствовать о нестабильности лекарственного препарата.

*Таблетки, гранулы и порошки шипучие.* Шипучие лекарственные формы особенно чувствительны к влаге. Набухание твердой массы, возникновение давления газа является специфическим признаком нестабильности, указывающим на преждевременно наступившую реакцию растворения/диспергирования лекарственного препарата.

***Жидкие лекарственные формы*** Первостепенное значение для сохранения стабильности при хранении жидких лекарственных форм имеют такие свойства как однородность и отсутствие микробиологического загрязнения. На нестабильность жидких лекарственных форм может указывать помутнение раствора или образование осадка, расслоение эмульсии, седиментация суспензии, не поддающаяся ресуспендированию, а также изменение органолептических свойств. Микробный рост может сопровождаться изменением цвета, помутнением или выделением газа.

*Растворы, эликсиры и сиропы.* Основными признаками нестабильности этих лекарственных форм являются: образование осадка, признаки микробиологического загрязнения, выделение газа.

*Эмульсии.* Характерным признаком нестабильности эмульсий является расслоение, т.е. отделение масляной фазы, не поддающейся редиспергированию способом, указанным в инструкции по применению на конкретный лекарственный препарат.

*Суспензии.* Слеживание твердой фазы, которое не поддается ресуспендированию при достаточном интенсивном встряхивании способом, указанным в инструкции по применению на конкретный лекарственный препарат, является основным признаком нестабильности. Присутствие относительно крупных частиц может означать, что в суспензии произошел чрезмерный рост кристаллов.

*Настойки и жидкие экстракты.* Признаком нестабильности настоек и жидких экстрактов может быть наличие осадка, хлопьев, мути, непредусмотренных в фармакопейной статье и/или нормативной документации. Лекарственные препараты в виде указанных лекарственных форм, как правило, имеют темную окраску, поэтому необходимо особое внимание при их исследовании.

*Стерильные жидкие лекарственные формы.* Основным опасным признаком нестабильности стерильных лекарственных форм является потеря стерильности и микробиологическое загрязнение, которое обычно невозможно обнаружить визуально. Однако любое помутнение, изменение цвета, образование пленок на поверхности раствора, появление взвешенных и хлопьевидных частиц или выделение газа могут служить основанием для подозрения на вероятность контаминации. Для стерильных растворов, предназначенных для офтальмологического или парентерального применения, первостепенное значение имеет прозрачность раствора. Возможное нарушение целостности и герметичности системы укупорки/запаивания также необходимо исследовать.

*Мягкие лекарственные формы.* Основным признаком нестабильности мягких лекарственных форм является либо изменение цвета, либо заметное изменение консистенции или запаха.

*Мази.* Признаками нестабильности мазей являются изменение консистенции и выделение чрезмерного количества жидкости, а также образование гранул или зернистости.

*Кремы.* Признаками нестабильности кремов, представляющих собой

эмульсии, содержащие воду и масло, являются расслоение эмульсии, рост кристаллов, уменьшение массы в результате испарения воды, обширная контаминация.

***Суппозитории.*** Основным признаком нестабильности суппозитория является их чрезмерное размягчение, вместе с тем, некоторые суппозитории могут высыхать и затвердевать или сморщиваться. Появление масляных пятен на упаковке лекарственного препарата должно стать основанием для более тщательного исследования суппозитория на нестабильность.