МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Определение фотостабильности лекарственных средств** |  | **ОФС.1.1.0029** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая общая фармакопейная статья предназначена для определения фотостабильности лекарственных средств, которое проводят при фармацевтической разработке и исследовании стабильности лекарственных средств.

**Область применения**

Определение фотостабильности проводят для доказательства того, что воздействие света не приводит к недопустимым изменениям лекарственного средства. Определение также необходимо для получения данных, по условиям хранения, выбора упаковки и указаний по маркировке лекарственных средств.

Общие требования к исследованию фотостабильности лекарственных средств при изучении их стабильности регламентированы ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств».

Исследование фотостабильности является неотъемлемой частью стрессовых испытаний (испытаний по принудительной деградации) новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Систематизированный подход к исследованию на фотостабильность предусматривает проведение таких исследований, как (если применимо):

- исследования фармацевтической субстанции;

- исследования лекарственного препарата без первичной упаковки;

- исследования (при необходимости) лекарственного препарата в первичной упаковке;

- исследования (при необходимости) лекарственного препарата во вторичной (потребительской) упаковке.

**Источники света**

Определение фотостабильности лекарственных средств проводят в условиях требуемой интенсивности света, создаваемой источниками света, в соответствии со спецификацией спектрального распределения, предоставляемой изготовителем источника света.

**Вариант 1.** Любой источник света, предназначенный для излучения в диапазоне, эквивалентном эмиссионному стандарту излучения D65 либо ID65, например, флуоресцентная лампа искусственного дневного света, излучающая в видимом и ультрафиолетовом диапазонах, ксеноновая или галогеновая (металлгалогеновая) лампы.

Источник света, испускающий значительную часть излучения в области менее 320 нм, допускается оснастить соответствующим фильтром/фильтрами для устранения этого излучения.

**Вариант 2.** В этом варианте одну и ту же пробу следует подвергнуть экспозиции:

- лампы с холодной белой флуоресценцией, предназначенной для выработки света;

- лампы с излучением в ближней ультрафиолетовой области со спектральным диапазоном от 320 до 400 нм с максимальным излучением энергии в диапазоне длин волн 350–370 нм; при этом значительная часть ультрафиолетового излучения лампы должна быть в диапазоне 320-360 нм и 360–400 нм.

При исследовании фотостабильности следует поддерживать необходимую температуру и осуществлять соответствующий контроль температуры для сведения к минимуму влияния её локальных изменений. Вместе с тем, при тех же условиях окружающей среды, допустимо параллельно проводить контрольные исследования в темноте, если не обосновано иное.

Примечание – Для исследования фотостабильности лекарственных средств возможно использование специальных камер (климатических, испытательных и др.), в которых достигается и равномерно распределяется по всей полезной поверхности необходимая интенсивность света, а также поддерживается и контролируется заданная температура.

**Принцип исследований фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов на фотостабильность**

При подтверждающих исследованиях фотостабильности пробы фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов подвергают воздействию света при условии общей световой экспозиции не менее 1,2 млн. люкс/ч и энергетической экспозиции в ближней ультрафиолетовой области не менее 200 Вт ч/м2.

Пробы могут подвергаться световой экспозиции со всех сторон при применении валидированной химической актинометрической системы, обеспечивающей получение определенного воздействия света или необходимую продолжительность воздействия, если условия контролируют с помощью калиброванных радиометров (люксметров).

При определении фотостабильности в ходе стрессовых испытаний могут быть использованы разные условия воздействия света.

Если параллельно в качестве «тёмного» контроля, необходимого для оценки вклада термически-обусловленного изменения в общее наблюдаемое изменение, используют защищённые пробы (например, завёрнутые в алюминиевую фольгу), их следует размещать рядом с исследуемыми пробами.

При отборе проб для определения фотостабильности должны быть учтены физические свойства испытуемых лекарственных средств и обеспечены условия (например, охлаждение, запечатывание упаковки) для минимизации эффектов, влияющих на изменение их физического состояния, например, таких как возгонка, испарение, плавление. Вместе с тем, должны быть приняты меры по сведению к минимуму помех, препятствующих воздействию света на испытуемые пробы. Также следует оценивать и устранять возможные взаимодействия между исследуемыми пробами и материалом упаковок или материалами, используемыми для общей защиты проб, если они имеют отношение к проводимым испытаниям.

Репрезентативную пробу фармацевтической субстанции, представляющей собой твёрдое вещество, в количестве, необходимом для изучения прямого воздействия света, помещают в подготовленную стеклянную или полимерную ёмкость, накрытую, если показано, подходящей прозрачной крышкой. Фармацевтическую субстанцию необходимо распределить в ёмкости таким образом, чтобы толщина слоя не превышала 3 мм. Фармацевтические субстанции, представляющие собой жидкости, необходимо испытывать в химически инертных прозрачных ёмкостях.

Подготовку и определение фотостабильности проб лекарственных препаратов без первичной упаковки, по возможности, осуществляют способом, аналогичным фармацевтической субстанции. Пробы необходимо располагать так, чтобы обеспечить максимальную площадь воздействия источника света. Такие лекарственные формы, например, как таблетки, капсулы и др. должны быть размещены в один слой.

Если прямое воздействие света на лекарственный препарат не применимо, например, вследствие его окисления, то пробу необходимо поместить в подходящую защитную инертную прозрачную ёмкость, в частности, кварцевую.

При определении фотостабильности лекарственного препарата в первичной или вторичной упаковке, пробы необходимо располагать горизонтально или в поперечном направлении по отношению к источнику света для обеспечения равномерного воздействия света на них. При исследовании упаковок больших объёмов допускается некоторая корректировка условий испытаний.

Исследование фотостабильности фармацевтических субстанций включает определение фотостабильности в условиях стрессовых испытаний (принудительной деградации) и в условиях подтверждающих исследований.

Целью стрессовых испытаний фотостабильности является оценка общей фоточувствительности фармацевтической субстанции и последующая разработка аналитической методики и/или выяснение путей деградации фармацевтической субстанции на основании полученных данных.

При стрессовых испытаниях фотостабильности создают различные условия воздействия света в зависимости от фоточувствительности исследуемой фармацевтической субстанции и интенсивности используемых источников света. При этом уровни экспозиции должны быть указаны и обоснованы при разработке плана изучения стабильности.

Если в ходе определения фотостабильности фармацевтической субстанции при стрессовых испытаниях наблюдается значительная декомпозиция (разделение на части), то целесообразно ограничить время световой экспозиции и завершить исследование. Для светоустойчивых фармацевтических субстанций исследования могут быть завершены по достижению запланированного уровня экспозиции.

Подтверждающие исследования фотостабильности фармацевтической субстанции или лекарственного препарата вначале проводят на стадии разработки, испытывая, как правило, одну серию. Определение фотостабильности необходимо повторить для подтверждения полученных результатов, как правило, также на одной серии. Если полученные результаты сомнительны, то подтверждающие исследования фотостабильности должны быть проведены не менее чем на двух дополнительных сериях.

Исследование фотостабильности лекарственного препарата следует проводить последовательно, начиная с испытания пробы лекарственного препарата без первичной упаковки, полностью находящегося под воздействием света, и переходя, к исследованиям лекарственного препарата в первичной упаковке, а затем во вторичной упаковке. Исследования должны проводиться до получения данных, подтверждающих, что лекарственный препарат достаточно защищён от воздействия света.

Если показано, что первичная упаковка лекарственного препарата, например, такая как алюминиевые тубы или банки, полностью непроницаема для света, то исследование проводят только в отношении пробы лекарственного препарата без первичной упаковки, полностью находящейся под воздействием света.

В некоторых случаях необходимо изучить фотостабильность лекарственных препаратов в момент их применения, например, инфузионных растворов, кремов для наружного применения и др. Объём таких исследований зависит от рекомендаций, указанных в инструкции по применению, и определяется заявителем самостоятельно.

Используемые методики исследований должны быть надлежащим образом валидированы.

По окончании воздействия света необходимо проанализировать пробы на наличие любых изменений их физических свойств, например, внешнего вида, прозрачности или цветности растворов, а также растворения (распадаемости) для лекарственных препаратов в таких лекарственных формах, как таблетки, капсулы и др. Необходимо провести количественное определение фармацевтической субстанции или количественное определение действующих веществ в лекарственном препарате, определение продуктов деградации с помощью валидированного в отношении тех продуктов, образования которых можно ожидать в результате процесса фотохимической деградации.

При определении фотостабильности твёрдых фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов в виде порошков, в отдельных случаях, необходимо использовать достаточное количество репрезентативных образцов. Такой подход при отборе проб применяют и к другим веществам, которые могут стать неоднородными вследствие воздействия света. В случае лекарственных препаратов в твёрдых лекарственных формах для приёма внутрь исследование необходимо осуществлять на достаточном количестве лекарственных препаратов, например, на 20 таблетках или капсулах и т.д.

Анализ пробы лекарственных средств, которые могут потерять гомогенность после воздействия света (в том числе лекарственные препараты в виде кремов, мазей, суспензий и др.), проводят после гомогенизации или растворения образцов всей пробы. Исследование подвергнутых воздействию света проб необходимо осуществлять одновременно с изучением всех защищённых от света проб, которые были использованы в качестве средств контроля, находящихся в темноте, если такой контроль был предусмотрен.

**Анализ результатов**

В условиях стрессовых испытаний (при принудительной деградации) могут быть обнаружены продукты деградации, образование которых маловероятно в условиях подтверждающих исследований. Исследования при принудительной деградации необходимо планировать таким образом, чтобы обеспечить получение сведений, которые можно применить для разработки и валидации аналитических методик, используемых в подтверждающих исследованиях. Такие методики должны обладать способностью различать и обнаруживать продукты фотолитической деградации, образующиеся в ходе подтверждающих исследований. При анализе результатов этих исследований необходимо понимать, что они являются частью стрессовых исследований и, следовательно, не предназначены для установления качественных и количественных пределов изменений.

Для валидации аналитических методик, применяемых при этих исследованиях, может быть использована как непосредственно фармацевтическая субстанция, так и/или её растворы/суспензии, при этом пробы должны находиться в химически инертных и прозрачных ёмкостях.

Подтверждающие исследования для фармацевтической субстанции должны определять меры предосторожности, требуемые при производстве или изготовлении лекарственного препарата, а также необходимость использования упаковки, устойчивой к воздействию света.

Для лекарственных препаратов в зависимости от степени изменений, полученных при подтверждающих исследованиях, могут быть определены специальные указания о необходимости упаковки, позволяющей ослабить воздействие света, о дополнительной маркировке, специальных условиях хранения и т.д.

При анализе результатов подтверждающих исследований в отношении того, является ли изменение вследствие воздействия света приемлемым, важно учитывать результаты других надлежащим образом проведённых исследований стабильности (ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»), чтобы гарантировать качество лекарственного средства в соответствии с требованиями фармакопейной статьи в течение заявленного срока годности.

**Метод хининовой химической актинометрии**

Готовят достаточное количество хинина моногидрохлорида дигидрата раствора 2 % , в случае необходимости растворяют при нагревании.

В качестве источника света используют флуоресцентную лампу, генерирующую излучение в ближней ультрафиолетовой области.

***Методика 1.*** По 10 мл хинина моногидрохлорида дигидрата раствора 2 % помещают в бесцветные ампулы вместимостью 20 мл (рис. 1), герметично укупоривают. Одну из ампул используют в качестве образца, другую заворачивают в алюминиевую фольгу для полной защиты от света и используют в качестве контрольного образца. Образец и контрольный образец подвергают воздействию источника света в течение заданного времени (ч).

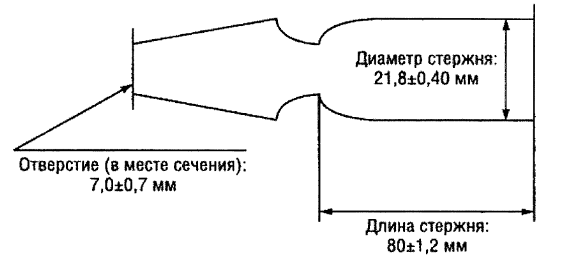


Рисунок 1 – Форма и размеры ампулы

После прекращения воздействия источника света определяют оптическую плотность образца (Ат) и контрольного образца (Ао) при 400 нм с использованием 1 см поглощающего слоя.

Рассчитывают разность показателей оптической плотности: А=Ат–Ао

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

***Методика 2.*** Приготовленным раствором заполняют кварцевую ячейку с толщиной слоя 1 см и используют в качестве образца. Отдельно заполняют кварцевую ячейку с толщиной слоя 1 см, заворачивают в алюминиевую фольгу для полной защиты от света и используют в качестве контрольного образца. Образец и контрольный образец подвергают воздействию источника света в течение заданного времени (ч). После прекращения воздействия источника света определяют оптическую плотность образца (Ат) и контрольного образца (Ао) при 400 нм с использование 1 см поглощающего слоя.

Рассчитывают разность показателей оптической плотности: А=Ат–Ао

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

Возможно использование иных конфигураций упаковки (ампул, ячеек, кювет) при условии их соответствующей валидации. Допускается использование альтернативных валидированных химических актинометров.

Для других источников света/актинометрических систем может быть использован аналогичный подход, но каждая актинометрическая система должна быть откалибрована для используемого источника света.