

# آزمایش پایداری مواد موثره و محصولات دارویی

Stability Testing of  
New Drug Substances and Products

به مجموعه ای از بررسی های انجام شده بر روی فرآورده دارویی اطلاق می شود که اثبات می کند خواص کیفی محصول در طول مدت عمر قفسه ای The Shelf Life آن محدوده قابل قبول Acceptable range حفظ می شود

نوع پایداری	شرایطی که باید در طول عمر قفسه ای محصول دارویی حفظ شود
شیمیایی	ماده موثره تمامیت شیمیایی و قدرت و مقدار ذکر شده روی برچسب را مطابق مشخصات و محدوده های مشخص شده حفظ کند.
فیزیکی	خواص فیزیکی اولیه شامل : ظاهرا Appearance، طعم و دلپذیری Palatability، یکنواختی و هموزنیتی Uniformity، حلالیت و قابلیت سوسپانسیون پذیری Suspendibility حفظ شود.
میکروبیولوژیک	استریل بودن و مقاومت در برابر رشد میکروبی براساس الزامات تعریف شده باقی بماند ضمناً، کارایی مواد ضد میکروبی موجود در محصول باید در محدوده های تعریف شده باقی بماند.

# مطالعات پایداری تسریع شده

مطالعات طراحی شده به منظور افزایش سرعت تخریب شیمیایی یا تغییر فیزیکی یک ماده دارویی یا محصول دارویی با استفاده از شرایط نگهداری شدید و سخت است آزمایش تسریع شده به عنوان قسمتی از مطالعات پایداری رسمی (مطالعات پایداری دارای پروتکل) می باشد

## مطالعات پایداری بینابینی: Intermediate testing

- مطالعاتی که در شرایط  $20^{\circ}\text{C}$  / 65% RH انجام می گیرد و به منظور افزایش نسبی سرعت تخریب شیمیایی یا تغییرات فیزیکی مواد مؤثره یا محصولات دارویی طراحی می شوند. اصولاً مطالعات بینابینی برای مواد و محصولات دارویی طراحی می شوند نهایتاً شرایط نگهداری آن ها در ۲۵ درجه سانتی گراد می باشد.

## مورد کلي

مطالعه	شرایط نگهداری	حداقل دوره زمانی موقع تحویل پرونده
طولانی مدت*	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ یا $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	۱۲ ماه
بینابینی**	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	۶ ماه
تسریع شده	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	۶ ماه

# On-going stability study test

- ▶ بعد از اخذ پروانه و ورود به بازار
- ▶ این مطالعات که به **پایداری واقعی** Real نیز مشهور است به مطالعاتی گفته می شود که در طول مدت عمر قفسه ای یک فرآورده دارویی و یک سال پس از آن در **شرایط محیطی** عادی آن منطقه انجام می پذیرد و در صورت حفظ خواص کیفی محصول در این مطالعات می توان در **زمینه افزایش مدت عمر قفسه ای** دارو قضاوت نمود.

## Time point

منظور نقطه زمانی برحسب ماه تعریف می شود فواصلی از زمان صفر است که در آن نمونه برداری از داروی بایگانی شده در شرایط پایداری، انجام و آزمایشات لازم روی آن صورت می گیرد. این نقاط زمانی در مطالعات ادواری به صورت **هر ۳ ماه در سال اول**، هر شش ماه، در سال دوم و سالانه از سال سوم می باشد.

نقاط زمانی در مطالعات پایداری تسریع شده ماه های ۱/۲/۳/۶



محصولات دارویی بسته بندی در ظروف نیمه نفوذ پذیر  
*Drug products packaged in semi-permeable containers*

مطالعه	شرایط نگهداری	حداقل دوره زمانی موقع تحویل پرونده
طولانی مدت*	25°C ± 2°C/40% RH ± 5% RH یا 30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH	۱۲ ماه
بینابینی**	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	۶ ماه
تسریع شده	40°C ± 2°C/NMT 75% RH	۶ ماه

\* تصمیم گیری در مورد مطالعات پایداری طولانی مدت در درجه حرارت  $25^{\circ}\text{C} \pm$  و  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$  یا  $2^{\circ}\text{C}/40\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$  به عهده متقاضی (شرکت داروسازی) است.  
 \*\* اگر  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$  شرایط طولانی مدت است که در این صورت شرایط بینابینی منتفی می شود.

## قوانین ایران

- ▶ ۱- مطالعات پایداری به هنگام ثبت دارو شامل **مطالعات پایداری تسریع شده** می باشد و در حال حاضر معاف از آزمایش پایداری طولانی مدت می باشد.
- ▶ ۲- در حال حاضر مطالعات پایداری به هنگام ثبت دارو شامل یک بچ اول آزمایشی بعد از اخذ مجوز اولیه می باشد

# برنامه پایداری مداوم

## On-going Stability Programme

۲۴-۶ هدف از برنامه پایداری مداوم پایش محصول در طول عمر قفسه‌ای آن و اثبات این موضوع است که اگر محصول در شرایط ذکر شده روی برچسب نگهداری شود بر طبق مشخصات تعریف شده باقی می‌ماند.

6.24. The purpose of the on-going stability programme is to monitor the product over its shelf life and to determine that the product remains, and can be expected to remain, within specifications under the labelled storage conditions.

# برنامه پایداری مداوم

## On-going Stability Programme

- ▶ ۶-۲۵ برنامه پایداری مداوم اصولاً بر روی محصول داروئی با بسته‌بندی ارائه شده به بازار نیز باید Bulk products انجام می‌شود اما توجه به گنجاندن پایداری محصولات بالک صورت گیرد
- ▶ 6.25. This mainly applies to the medicinal product in the package in which it is sold, but consideration should also be given to the inclusion in the programme of bulk product.
- ▶ بطور مثال، وقتی محصول دارویی بالک برای مدت زمانی طولانی قبل از بسته‌بندی و/یا جهت انتقال از سایت ساخت به سایت بسته‌بندی انبارداری می‌شود
- ▶ For example, when the bulk product is stored for a long period before being packaged and/or shipped from a manufacturing site to a packaging site,

# برنامه پایداری مداوم

## On-going Stability Programme

لازم است تاثیر این زمان در پایداری محصول بسته‌بندی شده ارزیابی شود و این مطالعات باید در شرایط متعارف و اتاق انجام شود.

- ▶ the impact on the stability of the packaged product should be evaluated and studied under ambient conditions.

علاوه بر محصولات بالک باید به محصولات بینابینی که برای مدت زمانی طولانی انبارداری می‌شوند توجه شود.

- ▶ In addition, consideration should be given to intermediates that are stored and used over prolonged periods.

# برنامه پایداری مداوم

## On-going Stability Programme

- ▶ رفرانس یا فارماکوپه روش آزمایش؛
- ▶ reference to test methods
- ▶ توصیف سیستم ظرف-درپوش؛
- ▶ description of the container closure system(s)
- ▶ فواصل آزمایش (نقاط زمانی)؛
- ▶ testing intervals (time points)
- ▶ برای مطالعات طولانی مدت باید استفاده ICH توصیف شرایط نگهداری (شرایط استاندارد شود و همچنین سازگار با شرایط ذکر شده در روی برچسب باشد)؛
- ▶ description of the conditions of storage (standardised ICH conditions for long term testing, consistent with the product labelling, should be used)
- ▶ سایر پارامترهای مرتبط و مختص محصول دارویی؛
- ▶ other applicable parameters specific to the medicinal product.

## برنامه پایداری مداوم

# On-going Stability Programme

- ▶ ۶-۲۹ تعداد بچها و فواصل آزمایش باید کافی باشد تا نتایج کافی برای آنالیز روند بدست آید.
- ▶ 6.29. The number of batches and frequency of testing should provide a sufficient amount of data to allow for trend analysis.
- ▶ اگر موضوع خاصی مطرح نباشد حداقل یک بچ در سال از هر قدرت و از هر بسته‌بندی اولیه محصول دارویی ساخته شده باید در برنامه پایداری مداوم گنجانده شود (مگر آن محصول در آن سال ساخته نشده باشد).
- ▶ Unless otherwise justified, at least one batch per year of product manufactured in every strength and every primary packaging type, if relevant, should be included in the stability programme (unless none are produced during that year).

# برنامه پایداری مداوم

## On-going Stability Programme

- ▶ خلاصه‌ای از تمامی نتایج و اطلاعات بدست آمده شامل هرگونه نتیجه‌گیری موقت حاصل از برنامه پایداری مداوم باید بطور کتبی موجود باشد.
- ▶ 6.33. A summary of all the data generated, including any interim conclusions on the programme, should be written and maintained.
- ▶ لازم است از این خلاصه‌ها در مرور دوره‌ای کیفیت محصولات که سالیانه صورت می‌گیرد استفاده شود.
- ▶ This summary should be subjected to periodic review.