

# Стабилност и стабилизиране

Св.Богданова  
Професор по Технология на  
лекарствата и биофармация  
Фармацевтичен Факултет, МУ, София  
уч.2005/2006 год.

К. Thoma, 1998, Sofia

“ Стабилността на лекарствата и днес и в бъдеще е задължение, отговорност за фармацевта, във всяка една държава, какъвто и пост да заема в науката или практиката”

...”Съхраняването на лекарствата при съответни, изискуеми условия на околната среда често може да се окаже също толкова важно и решаващо както създаването на стабилна лекарствена форма...”



## Стабилност - дефиниция

Лекарственият продукт е със запазена стабилност ако след съхранение в съответна оригинална опаковка и при посочени в спецификацията му условия на околната среда, за определен период от време наречен срок на годност, показва съдържание на активното ЛВ не по-малко от 90% от това посочено от производителя върху етикета, а ЛФ не променя външен вид, фармацевтично-технологичните, микробиологични, токсикологични и биофармацевтични свойства. Допущат се промени само в определени граници и при условие, че не повлияват бионаличността и токсичността респ. безопасността на лекарствения продукт.

Срок на годност - 3 години; → 5 години !!!



Условия на съхранение → фактори на околната среда  
“стайна t°”, “нормални условия” ????

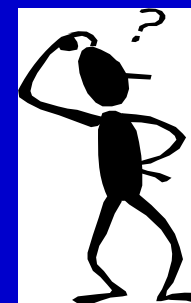
Защо проблемите със стабилността се задълбочават и умножават?

Удължаване на времето между производството и прилагането

Увеличават се нестабилните ЛВ-а

Увеличават се видовете ЛФ, склонни към нестабилност

Развитие на техниките за анализ



Повишаване на законовите изисквания

### Източници на нестабилност

Фактори на околната среда - Температура, светлина, влага, атмосферен O<sub>2</sub>

Природа на ЛВ, ПВ-а, вид на ЛФ, опаковка

Процес на създаване и производство на ЛФ

Влияние в процеса на производство

Влияние по време на съхранение, транспорт и т.н.

Примери:

- неподходящ вид ЛФ
- неудачна химична форма и физично състояние
- неподходящи ПВ(а)
- нецелесъобразен технологичен процес
- неподходяща опаковка и др.



Пример:

Влияние на температурата върху стабилността на лекарствени продукти - капки за очи при аптечни условия (Thoma, Marschall)

Хлорамфеникол - капки за очи (DAC)

Концентрацията на ЛВ се намалява с 10% ако се съхраняват при:

20°C	→	след 8 месеца
25°C	→	след 4 месеца



### Епинефрин - капки за очи (DAC)

След 3 месеца съхранение намаляването на концентрацията на активното ЛВ е:

при 20°C		6.4%
при 25°C		14.9%

### Индометацин - капки за очи (FNA)

След съхранение 1 месец концентрацията на активното ЛВ намалява при:

20°C		15%
25°C		28%



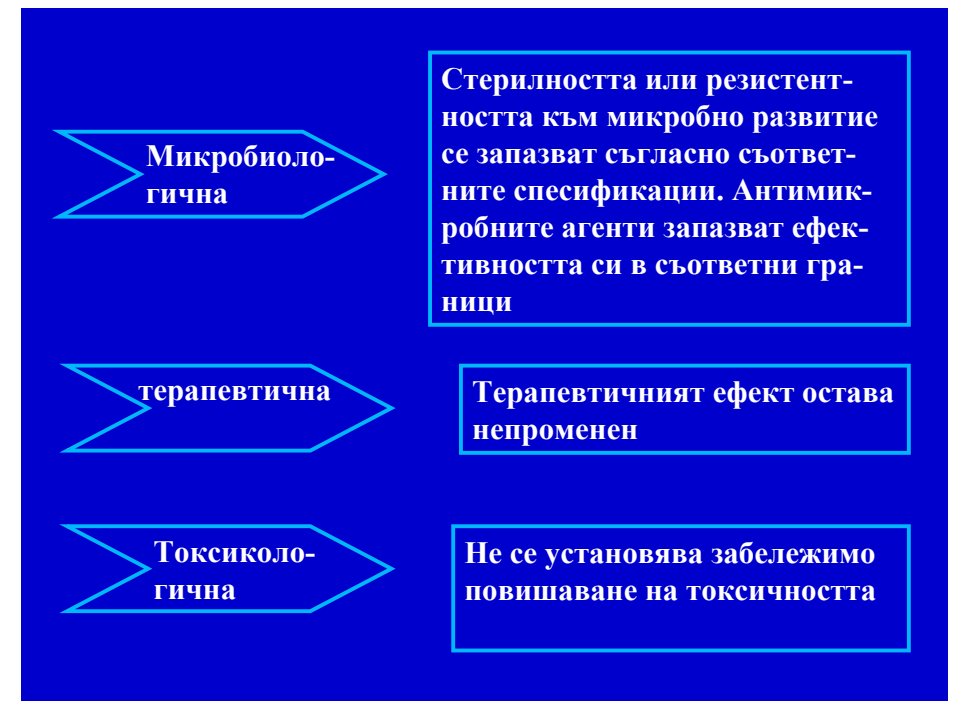
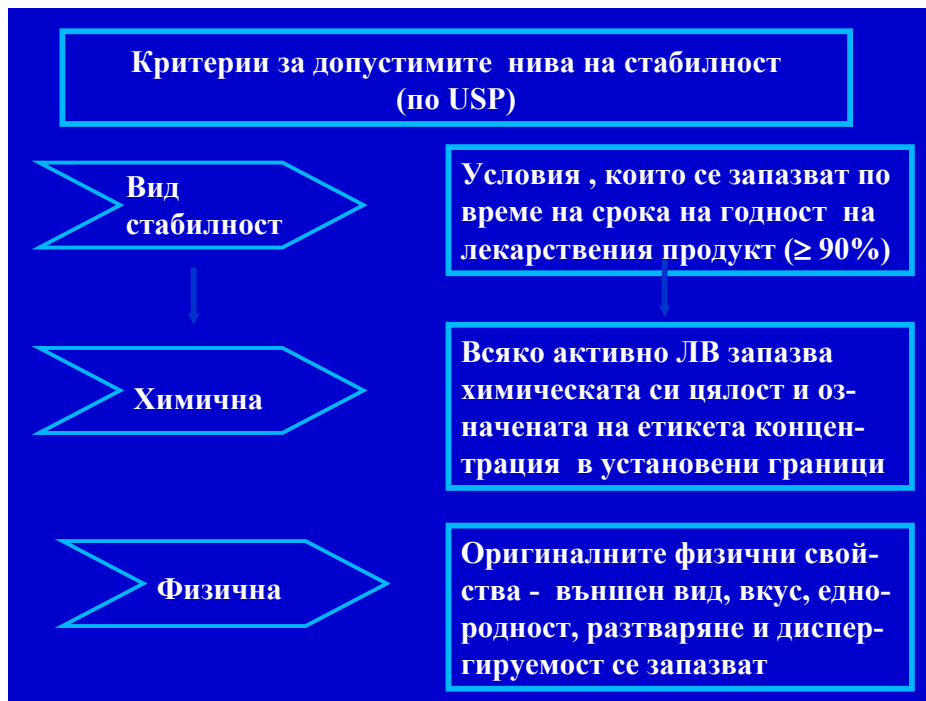
Отговорност и задължение на фармацевта е да проследява и осигурява стабилността на лекарствените продукти -

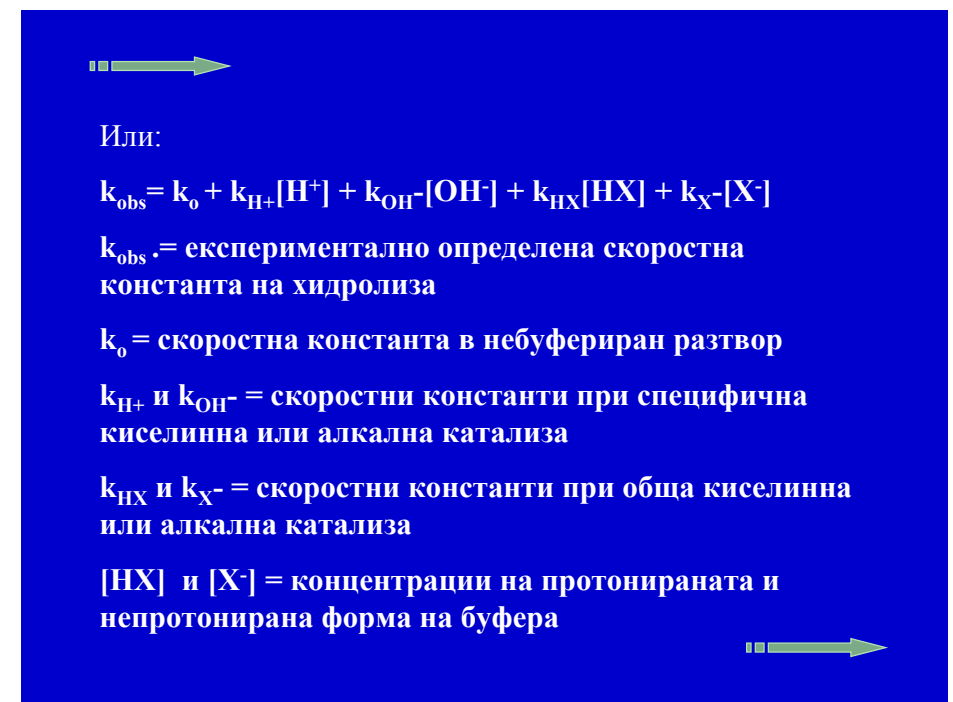
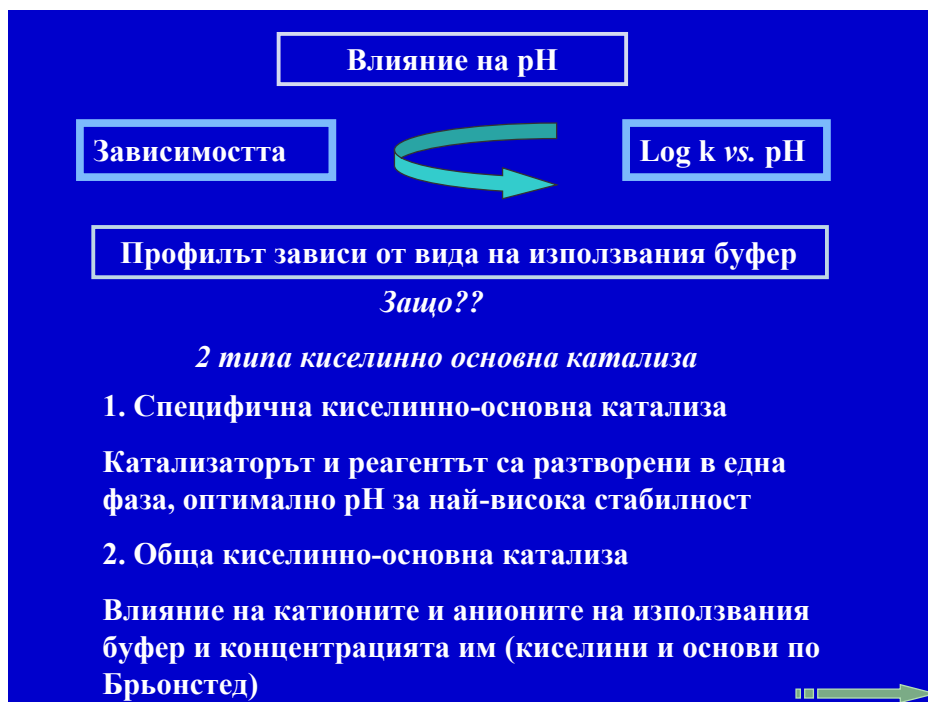
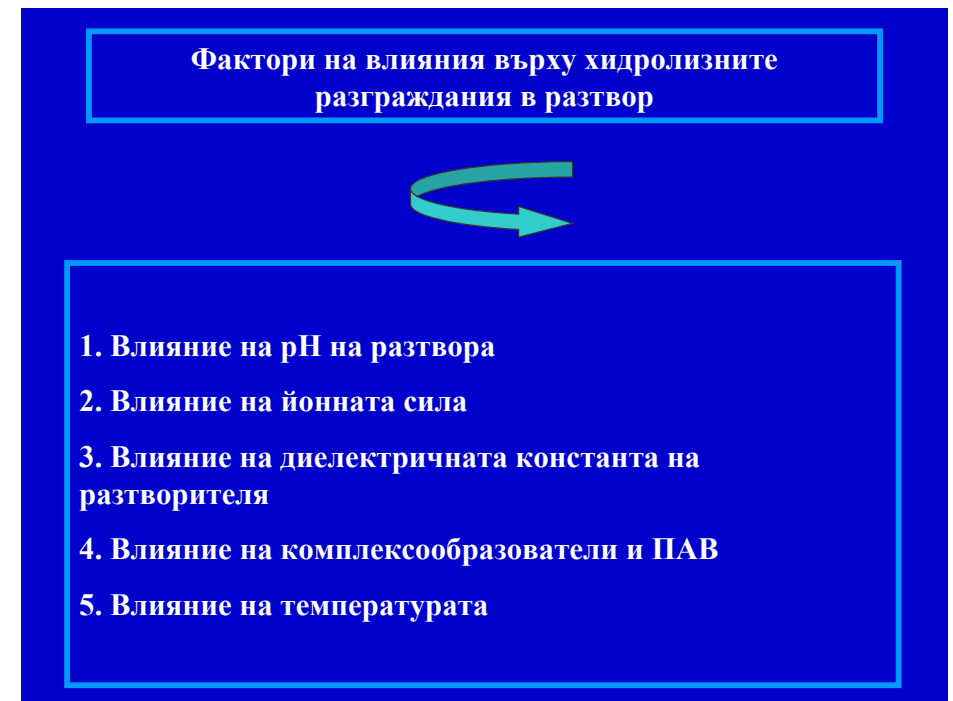
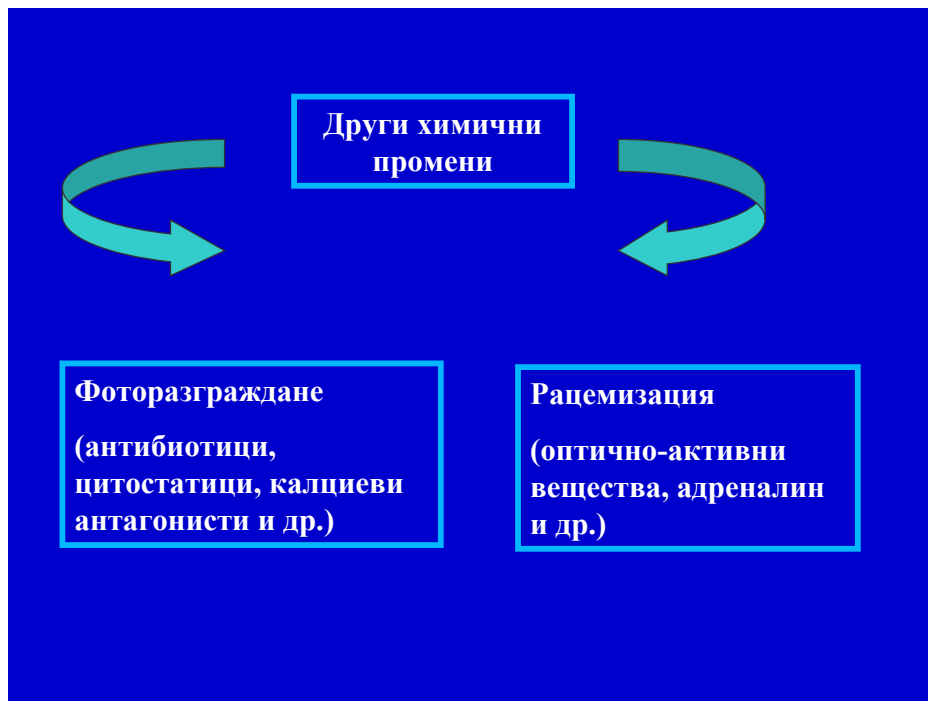
**как???**



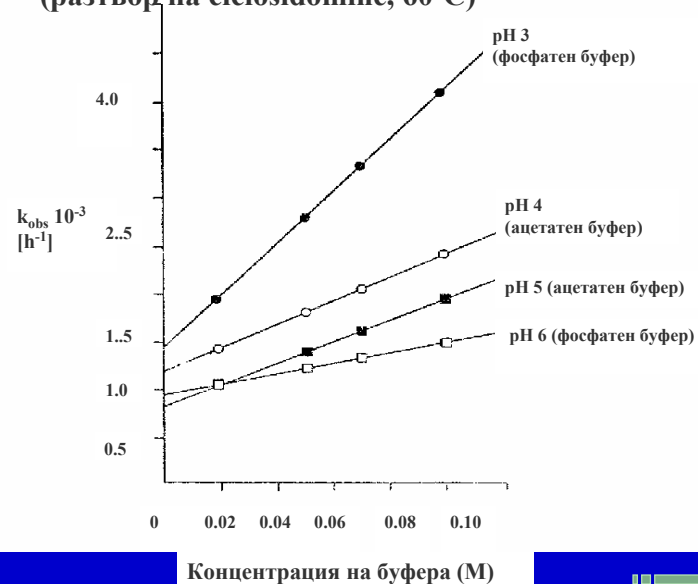
- Следи срока на годност на продуктите и ги отпуща съобразно времето на доставянето им
- съхранява лекарствените продукти при условия посочени в съответна фармакопейна монография и/или съгласно указанията върху етикета
- проследява ежедневно дали настъпват видими промени в качеството на лекарствата

- при необходимост от разфасоване, разреждане или смесване на изходни междинни продукти спазва съответните технологични правила и правилно етикетира новите фасовки
- отпуща екстемпоралните форми в подходящи опаковки
- консултира пациентите относно употребата, съхранението, срока на годност и т.н.





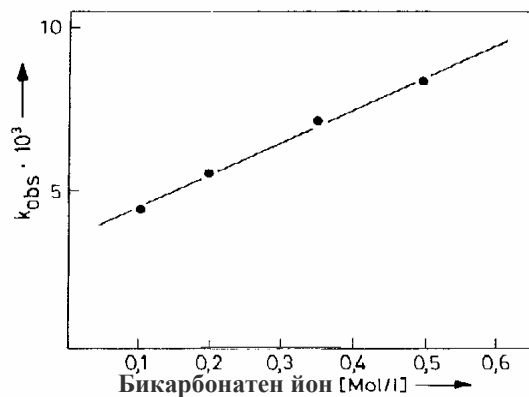
### Влияние на буферната концентрация върху $k_{obs}$ (разтвор на ciclosidomine, 60°C)



Представената графика показва:

- влиянието на вида на буфера за стабилността,
- влиянието на концентрацията на буфера при различно рН - напр. повишаването на концентрацията на фосфатен буфер с рН 3.0 води до много значимо ускоряване на хидролизата на ЛВ, а при рН 6.0 промяната е много по-слаба.

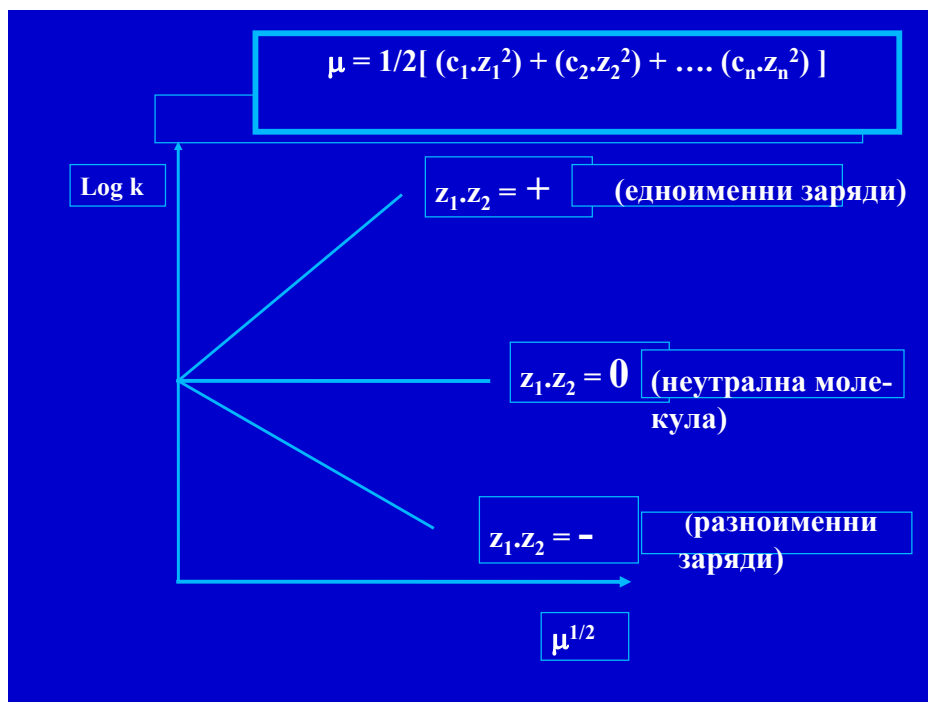
Подобна графика дава възможност да се екстраполират  $k$  стойности при 0 концентрация на буфера и да се построи зависимостта  $\log k$  vs. рН т.е. ще се получи профил на стабилност независим от буфери.



Влияние на концентрацията на бикарбонатния йон върху разграждането на пеницилин G в разтвор с рН 8.1 и 25°C

### Скорост на хидролизно разграждане - влияние на $\epsilon$ и $\mu$

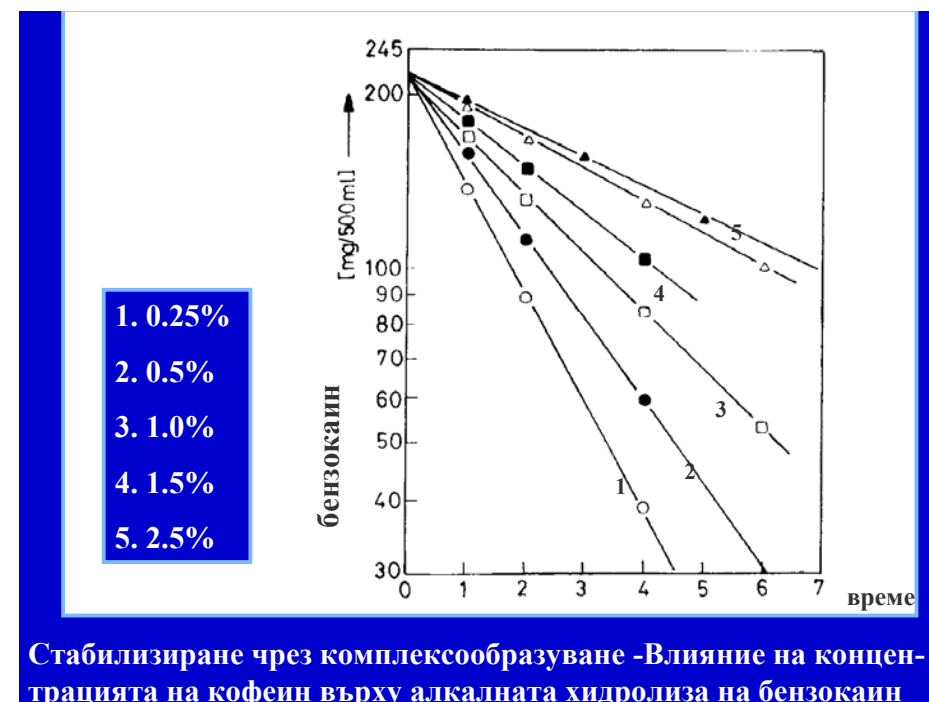
Тип на реакцията	повишаване на $\mu$	повишаване на $\epsilon$
Дипол-дипол - полярен продукт	нараства	-
Йон - йон - едноименни	нараства	нараства
- разноименни	намалява	намалява
Йон - неутрална молекула	намалява	намалява



Хидролизно разграждане - подходи за стабилизиране

Примери - литературни данни

1. Определяне рН на максималната стабилност чрез представяне графично на зависимостта **log k vs. рН**
2. Промяна на диелектричната константа - алкохол, глицерин, пропиленгликол, ПЕГ.
3. Подтискане хидролизата чрез намаляване разтворимостта на хидролизиращото се ЛВ.
4. Комплексообразуване - кофеин с бензокаин, прокаин, аметокаин.
5. Мицелно асоцииране - стерично пречене.
6. Модифициране на химичната структура чрез въвеждане на подходящи заместители.
7. Създаване на ЛФ в твърдо агрегатно състояние - прахове за инжекционни разтвори или суспензии...



Стабилизиране чрез комплексообразуване - Влияние на концентрацията на кофеин върху алкалната хидролиза на бензокаин

Фактори на влияния върху окислително-редукционни разграждания  
Технологични подходи за стабилизиране

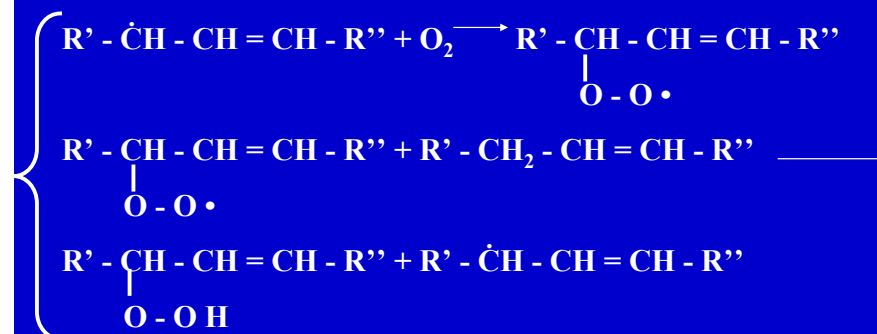


Схема на окисление по радикалов механизъм -

1. инициране; 2. разпространение

Антиоксиданти - EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), Лондон, 20.02.2002 г. "Evaluation of medicines for human use"



Антиоксидантите се използват, за да редуцират окислението на активните ЛВ-а и ПВ-а в готовия лекарствен продукт. Не трябва да се използват, за да стабилизират продукти с неудачен състав или неподходяща опаковка.

Използването на антиоксидант трябва да бъде мотивирано и напълно оправдано.

Окислителното разграждане може да се ускори от светлина и присъствие на минерални или метални нечистотии, поради образуване на радикали.

Ефективността на антиоксиданта зависи от:

- (i) природата му,
- (ii) етапа на който той се включва,
- (iii) опаковката и
- (iv) състава на лекарствения продукт.

◆ Ефективността се оценява в готовия лекарствен продукт като се сравнява с модел без антиоксидант при условия симулиращи действителните условия на съхранение.

◆ Антиоксиданти се използват само при наложена необходимост и когато производственият процес е оптимизиран така, че потенциалът за протичане на окисление е минимизиран.

2

Тип	Определение	Пример
Истински (липофилни системи)	Блокират верижните реакции, поради взаимодействие със свободните радикали	ВНТ
Редуциращи агенти (хидрофилни с-ми)	Те са с по-нисък редокс потенциал от този на лесно-окисляващите се ЛВ или ПВ	аскорбинова к-на
Синергисти на антиоксиданти	Повлияват ефекта на антиоксидантите	NaEDTA

1

Ур. Nernst за пресмятане на редокspotенциала на една хидрофилна система

$$E = E_0 + \frac{RT}{n.F} \ln \frac{[Ox] \cdot [H^+]^m}{[Red]}$$



Антиоксиданти за хидрофилни лекарствени форми -

Неорганични съединения - примери

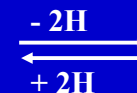
Натриев бисулфит	NaHSO <sub>3</sub>	0.05 - 0.15%
Натриев пиросулфит	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0.05 - 0.15%
SO <sub>2</sub> + 2H <sub>2</sub> O	2e <sup>-</sup> + 3H <sup>+</sup> + HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	(E <sub>0</sub> +0.12V)
Натриев формалдехидсулфоксилат (Ронгалит)		0.075 - 0.6%



Органични съединения - примери

Аскорбинова киселина

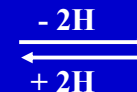
(E<sub>0</sub> 0.04V) ; pH 7.0, 30°C



0.01 - 0.005%

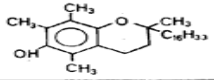
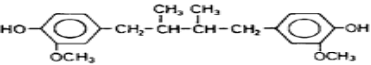
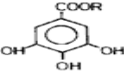
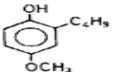
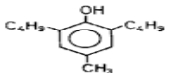
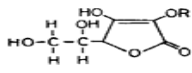
Цистеин

(E<sub>0</sub> 0.14 V); pH 7.0, 25°C



0.01%

2

Антиоксидант	Структура	концентрация
Токофероли*		0.05 - 0.075 %
Нордихидрогвая-ретова к-на		0.01 - 0.025 %
Галати		0.05 - 0.10 %
Бутилхидроксианизол		0.005 - 0.02 %
Бутилхидрокситолуол		0.005 - 0.02 %
Аскорбинова к-на-естери		0.01 - 0.015 %

Антиокислителни за липофилни вещества и системи

2

Синергисти

Концентрация

Аскорбинова киселина

0.01 - 0.05%

Лимонена киселина

0.005 - 0.01%

Фосфорна киселина

0.005 - 0.01%

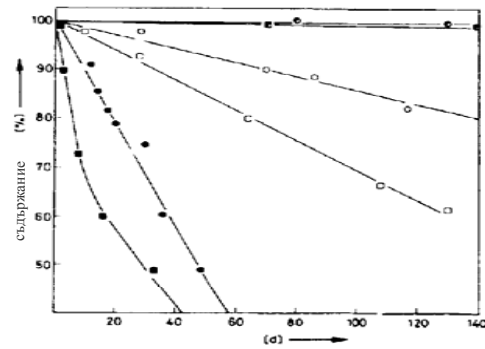
винена киселина

0.01 - 0.02%

Окислително разграждане - подходи за стабилизиране

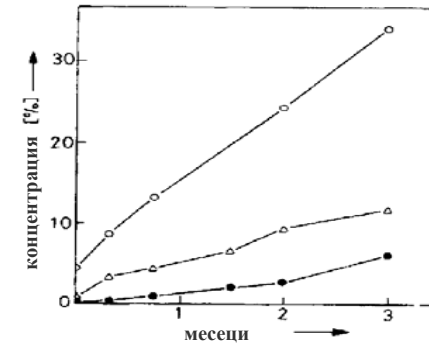
Примери - литературни данни

1. Постигане на определено рН на средата.
2. Включване на подходящ антиоксидант най-често със синергист свързващ метални йони
3. Замяна на въздушната атмосфера с някакъв газ - азот, хелий, въглероден диоксид
4. Защитна спрямо светлина и въздух опаковка
5. Потенциална защитна роля на мицели на ПАВ.



Окислително разграждане на синефрин в разтвор ( $c_0 = 0.009M$ )

°C	pH 3,6	pH 7,6
40°	○	□
60°	○	□
80°	●	■



Стабилизиране на 10%-ни разтвори на аскорбинова киселина

○	Без стабилизатор
△	Na-EDTA
●	Na-EDTA + CO <sub>2</sub>

### Физична стабилност респ. нестабилност

- Външен вид, вкус
- Еднородност/ растеж на кристалите на съответна твърда фаза
- Промени в разтворимостта, поява на утайка, фазово разделяне
- Полиморфни превръщания
- Втвърдяване на супозитории с мастни основи и повишаване на температурата на стапяне



- Промени във вискозитета
- Деформация на меки желатинови капсули
- Нарушаване целостта на филмово покритие
- Промяна във влажността на продукта
- Намаляване концентрацията на ЛВ, поради изпаряване или сорбция и др.



Микробиологична стабилност респ. нестабилност

Стабилизатори - антимикробни вещества  
Консерванти

Класификация  
(на база принадлежност към химична група)

Съединение	Концентрационен интервал	Разтворимост	Приложение
------------	--------------------------	--------------	------------

#### Алкохоли

Етанол	> 15%	мн. добра	Р.О.
Хлорбутанол	0.3 - 0.6%	20°: 0.77%	И, О, Н, Д
Бензилов алкохол	1.0 - 2.0%	17°: 4.0%	И
Фенилетилов алкохол	0.5 - 1.0%	20°: 1.6 - 2.0%	И, О

#### Киселини и соли

Натриев бензоат (кисела среда)	0.1 - 0.5%	20°: 0.56%	Р.О.
Сорбинова киселина (кисела среда)	0.05 - 0.2%	20°: 0.20%	Р.О., Д

#### Феноли

Фенол	0.25 - 0.5%	16°: 6.7%	И
Метил естер на р-хидроксибензоената киселина	0.1 - 0.2%	20°: 0.22%	И, Р.О
Пропилов естер на р-хидроксибензоената киселина	0.02 - 0.05%	20°: 0.033%	И, Р.О
Хлор метакрезол	0.05 - 0.1%	20°: 0.38%	И, Д

#### Четвъртични амониени съединения

Бензалкониев хлорид	0.005 - 0.02%	мн. добра	О, Н
цетилпиридиниев хлорид	0.005 - 0.01%	мн. добра	О, Н

#### Органични азотни съединения

Хлорхексидин (глюконат, хидрохлорид, ацетат)	0.005 - 0.01%	база - 0.8% диацетат - 1.9%	О, Н
--	---------------	--------------------------------	------

#### Органични живачни съединения

Фенилживачен-ацетат		20°: 0.165%	
- борат	0.002 - 0.02%	20°: 0.08%	И, О, Н
- нитрат		20°: 0.022%	
тимерозал (Натриев етилмеркури-тиосалицилат)	0.005 - 0.02%	50%, рН 6.7	И, О, Н

Р.О - перорални р-ри; И - инжекционни ЛФ; Н - назални ЛФ; О - очни ЛФ; Д - дермални ЛФ

### Микробиологична стабилност респ. нестабилност

3

Нарушаване на стерилността - → микробно развитие

→ **консервантът не е ефективен поради:**

- неподходящ за ЛФ или повлиява лекарственото действие - парабени дразнят окото, хлорбутанол има мириз и вкус, не е подходящ за р.о. ЛФ - и др.
- взаимодействие с други ПВ-а (ПАВ, хидроколоиди) и/или с опаковката
- неподходящо рН - **активни са незаредените молекули !!!**



- склонност към разпределение в липофилна фаза на емулсии
- ограничена химична или физична стабилност - например,
  - хидролиза - (хлорбутанол, хлорхексидин, парабени)
  - окисление - (бензилов алкохол, фенилетилалко-хол, сорбинова киселина, тиомерзал)
  - фоторазграждане - (фенилетилалкохол, сорбинова киселина, тиомерзал)
  - изпарение при загряване - висок парен натиск - (хлорбутанол, сорбинова киселина)

4

### Влияние на средата и взаимодействията върху понижаване активността на консервантите

5

#### Химични несъвместимости с ЛВ-а и ПВ-а



### Фотохимични разграждания

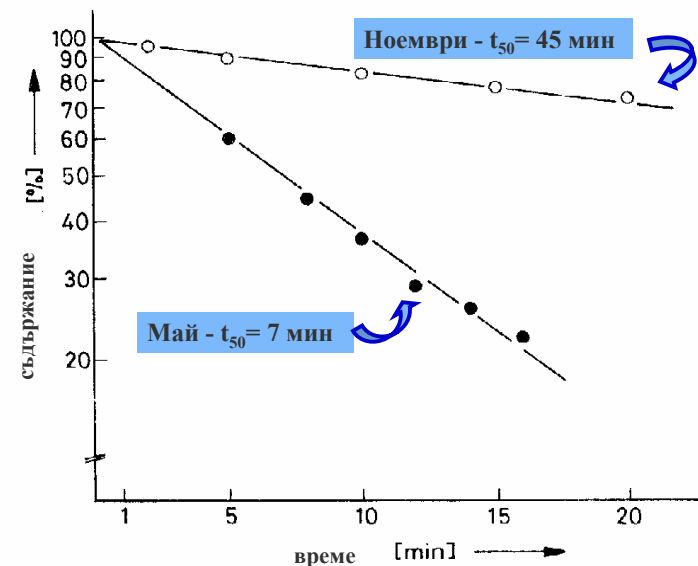
Предпоставки за протичане:

- при въздействие на лъчение (например, УВ, ИЧ лъчи), ЛВ абсорбира при определена  $\lambda$  ("фотосенситаизери")
- създават се условия да се преодолее енергиен праг
- ЛВ притежава функционални групи отговорни за: фотохидролиза, -окисление, -рацемизиране, -изомеризация

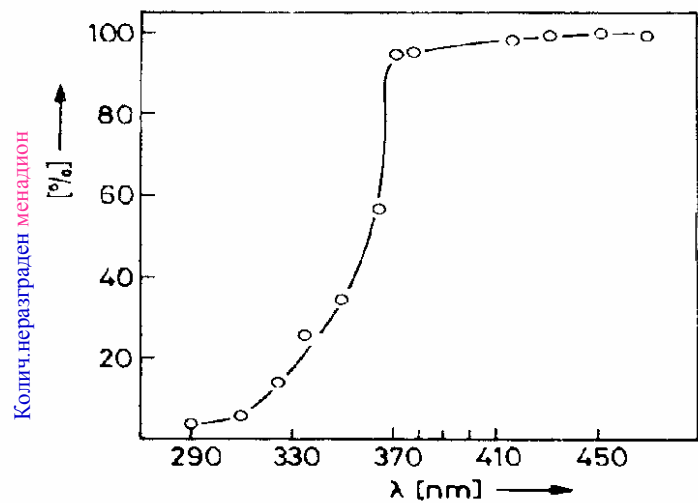
Степен и скорост на фоторазграждане - зависят от:

- свойствата на ЛВ и неговата ЛФ
- сила и продължителност на облъчването
- големина, форма, състав, цвят на използваната опаковка - например, жълто-зелените стъкла защитават от УВ, но не от ИЧ лъчи

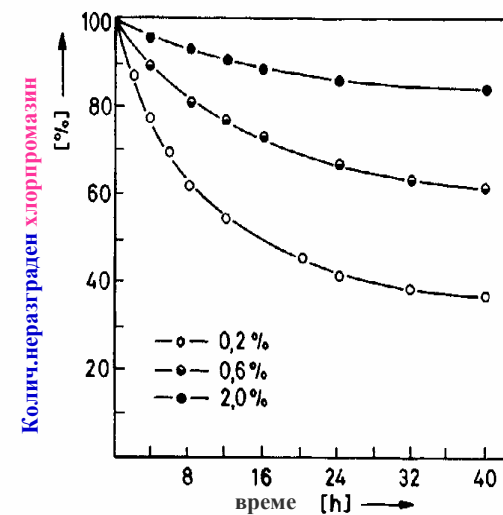
## Фоторазграждания - примери - литературни данни



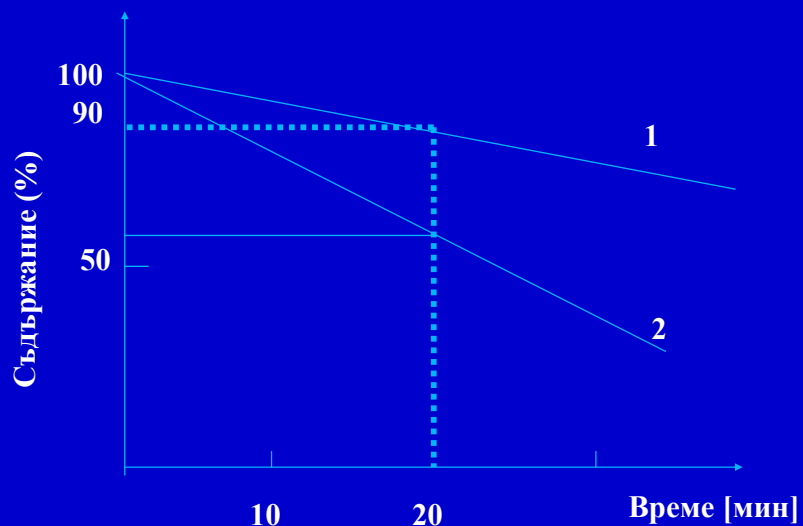
Влияние на дневната светлина върху фоторазграждането на нифедипин



Фотонестабилност на менадион в разтвор - зависимост от  $\lambda$  на светлината



Фоторазграждане в разтвор - зависимост от концентрацията и времето

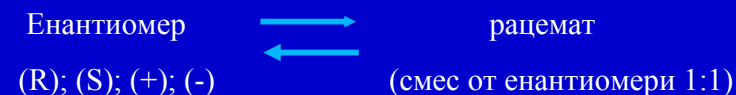


Влияние на вида на ампулното стъкло върху фотостабилността на разтвор на нифедипин :

1. Кафяво стъкло; 2. Безцветно стъкло

## Реакции на рацемизиране

**Хирални лекарствени вещества** - молекули с една и съща химична структура, съдържаща асиметричен С атом, но с различна триизмерна конфигурация.



Термин “хирална смяна” (**chiral switching**) - описва създаването на енантиомер от известни, наложили се в практиката лекарствени вещества - рацемати.

Енантиомерите имат идентични физични и химични с-ва:

- молекулна маса
- разтворимост
- температура на топене

## Фармакодинамични разлики

**Причина** - разликите в енантиомерните триизмерни конфигурации, тъй като фармакодинамичната активност е резултат на взаимодействие с протеини. Например, има значение дали центърът на асиметрия е близо до местата на свързване с протеина.

**Пример**, (S)- ибупрофенът е над 100 пъти по-активен инхибитор на циклооксигеназа 1 в сравнение с (R)-ибупрофена

Другият енантиомер е:

- без активност
- слаба активност
- антагонист на активния енантиомер
- съвсем отделен благоприятен ефект

## Фармакокинетични разлики в:

- клирънс
- обема на разпределение
- и съответно във времената на полуелиминиране
- метаболизъм от различни ензими

### Примери,

БН на (R)-верапамил е двойно по-висока от тази на (S)-верапамил;

Реналният клирънс на (R)-флуднесетин е около 4 пъти по-голям от този на (S)-енантиомера, поради по-високата скорост на ензимен метаболизъм.

## Защо е удачно да се смени хиралната форма на едно ЛВ?

- 🔔 подобряване на терапевтичния индекс чрез подобряване на рецепторната селективност и сила и намаляване на страничните ефекти
- 🔔 по-продължително или по-кратковременно действие в зависимост от  $t_{1/2}$ , което би довело до по-съответен дозов режим
- 🔔 намаляване на разликите между индивидите, които се дължат на полиморфен метаболизъм
- 🔔 намаляване на потенциала за лекарствени взаимодействия

## Реакции на рацемизиране

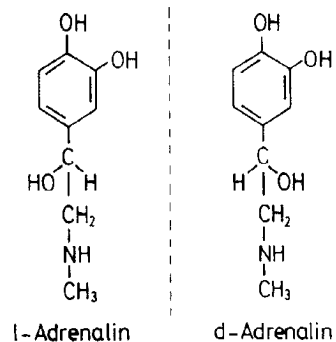
Реакция, при която 50% от едно оптично активно вещество се превръща в съответната му енантиоморфна форма. Обикновено е от 1-ви порядък.

Процесът зависи от заместителите при асиметричния С атом.

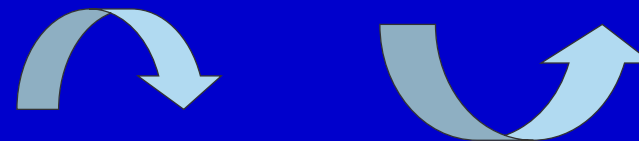
Фактори на влияние - температура, разтворител, катализатори, светлина.

Зависимост  $\longrightarrow$   $k$  vs. pH

*Пример* - времето за рацемизация ( $t_{50\%}$ ) на L-нор-адреналин битартарат се увеличава около 3 пъти в кисела среда и в присъствие на пропиленгликол



## Изследвания по стабилност - системен подход за оценка на стабилността



“Целта е да се докаже как качеството на едно ЛВ или лекарствен продукт се променя с времето под влияние на различни фактори на околната среда - температура, влажност, светлина, за да се установи периода за повторно изпитване на ЛВ или срока на годност на лекарствения продукт и препоръчаните условия на съхранение” (ICH Guidelines - Quality)

Или с други думи:

Целта на задължителните изследвания по стабилност е да се докаже, че лекарството запазва своите: ефективност, качество, безопасност от момента на производство до момента на прилагане на пациента.

Тази оценка се прави при условия на съхранение, които доказват неговата термична стабилност и/или чувствителност към влага или при течните ЛФ, потенциала за загуба на разтворител.

## Изследвания по стабилност - системен подход за оценка на стабилността

Процес на създаване на ЛФ -

избор на състав и технология на производство

стабилност на ЛВ(a)

скрининг на стабилност на модели ЛФ

Стабилност на крайния лекарствения продукт

“Follow-up-stability” тест



### Процес на създаване на ЛФ

#### Стабилност на ЛВ

- определяне условията на съхранение
- определяне периода за повторно изпитване (re-test period)

#### Скрининг на стабилността на модели ЛФ

#### Стабилност на оптималния модел

- определяне срок на годност
- определяне условия на съхранение

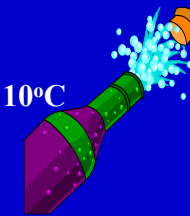
## Стабилност на ЛВ

Изпитване стабилността при “стрес” условия

Цел - установяване на пътищата на разграждане и създаване и валидиране на аналитични методи

“Стрес” условия - какви ????

- ефект на температурата - инкремент от 10°C
- влажност  $\geq 75\%RH$
- окисление и фотолиза
- хидролиза в разтвор или суспензия при различни рН





**Избор на партии за изследване на стабилността** - не < от 3, пилотно произведени

**Опаковка** -оригинална или имитираща оригиналната

**Спесификация** -списък от методи, изброяване на аналитични техники и съответните критерии за одобрение. Изпитват се параметрите, които могат да се променят по време на съхранение и да влошат качеството

**Честота на вземане на проби** - (виж при “Методи за оценка на стабилността”)

**Условия на съхранение** -изпитва се термостабилността и влагочувствителността на ЛВ.....

**Оценка** - Определяне на времето за повторно изпитване

**Етикетиране** - Съдържа условията на съхранение и датата за повторно изпитване

*Стабилност на крайния лекарствен продукт*

.....?

.....?

*“Follow-up-stability” мес*

.....?

.....?

### Стабилност на лекарствения продукт

Изследванията се базират на данните за поведението, свойствата и стабилността на ЛВ и на опита от предварителните клинични изследвания.

Избор на параметри - да са чувствителни към промени при съхранение и това да повлиява качеството, безопасността и ефективността на лекарството

Изпитвани параметри:

*Физични*

*химични* - съдържание на антиоксидант, например

*биологични*

*микробиологични* - съдържание на консервант, ефективност на консерванта през периода на годност на продукта

*изпитване на функционалността* - при доза доставящи системи, например

- **избор на партии** не < от 3 първични партии в оригинална опаковка
- **честота на вземане на проби** - периодичността е както при изпитване стабилността на ЛВ
- **спесификация** - включва концепция за допустимите критерии в спесификациите при освобождаване на продукта и при по време на срока му на годност
- **чувствителност към светлина**
- **условия на съхранение** - термостабилност, чувствителност към влага или склонност към загуба на разтворител за продукти , съдържащи течност

- стабилност на лекарствени продукти в непропускливи или полупропускливи опаковки
- стабилност на лекарствени продукти, предвидени да се съхраняват във фризер или под -20°C
- оценка на данните от изследванията по стабилност
- етикетиране - посочват се условията на съхранение и ако е необходимо допълнителни указания. Посочва се датата на изтичане на срока на годност

*Тестове за оценка, доказване и проверка на стабилност*

*Продължителен по време тест*

25°C ± 2°C/ 60% ± 5% RH  
продължителност - 12 месеца

*Тест на “ускорено стареене”*

40°C ± 2°C/ 75% ± 5% RH  
продължителност - 6 месеца



*Междинен тест*

30°C ± 2°C/ 60% RH ± 5% RH  
продължителност - 6 месеца

**Изпитване за чувствителност към влага или потенциал за загуба на разтворител (течни ЛФ-и)**

Метод	Условия на съхранение	Продължителност
Продължителен	25°C±2°C/40%RH ± 5%RH	12 месеца
Междинен	30°C±2°C/60%RH ± 5%RH	6 месеца
Ускорен	40°C±2°C/ ≤ 25%RH	6 месеца

Изпитването за **загуба на разтворител** се отнася до лекарствени продукти с водно съдържание в полупропускливи опаковки и се провежда при условия на ниска RH, за да се докаже, че не се намалява водното съдържание в продукта

**Не е необходимо** провеждане на междинен тест ако при “ускорения” тест се установи “значима промяна” само в показателя “водно съдържание” !!!

**Но** при условие, че данните от продължителния тест доказват незначителна загуба на вода за периода на срока на годност

## Тестове за доказване и проверка на стабилността

Съхранение при “стрес” условия -  
високи температури, рН, влажност, светлина и др

## Интервали за вземане на проби

*Методи за оценката на стабилността*

### Продължителен по време метод

1-ва година - през  
3М

2-ра година - през  
6М

след 2 години - 1  
път годишно

### Метод на “ускорено стареене”

минимум 3 проби :

- начална
- на 3-ти месец
- на 6-ти месец

Съхранение при “междинни условия” -

4 проби - начална, 6, 9, и 12-ти месеци

“Значима промяна” (съгласно ЕМЕА 2000) се дефинира като:

- 1. 5% промяна в количественото съдържание или при биологични или имунологични процедури, активността не отговаря на допустимите критерии
- 2. Нито един от разпадните продукти не превишава допустимите норми
- 3. Продуктът не отговаря на критериите за външен вид, физични параметри, тест за функционалност или например, не отговаря на съответно рН
- 4. При твърди дозирани форми- не отговарят на допустимите норми за 12 единични дози.

“Значима промяна” наблюдавана при “ускорено стареене” за 6 М изисква допълнително “стареене” при междинни условия !!!

## Организацията и провеждането на изследвания по стабилност на лекарствения продукт включват:

- Избор на условия за съхранение, при които ще се изследва и оценява стабилността, за да се докаже, че лекарственият продукт ще остане стабилен в различните климатични зони
- Прилагане на валидирани методи за изследване и техники, които гарантират, че появилите се промени са обхванати и доказани еднозначно,
- Правилен избор на критериите за изследване и оценка и установяване на толерансите на появилите се промени,
- Извеждане **сроковете на годност** на база на получените резултати от проведените изследвания и определяне на условията за съхранение на крайния лекарствен продукт.

Приложение на законите на химическата кинетика в изследванията по стабилност

Порядък и скорост на разпадните реакции, влияние на концентрация, рН, катализатори, температура  
(Garrett, Carper)

Лек.в-во (D) + H<sub>2</sub>O (W)  $\longrightarrow$  разпадни продукти

$$d[D]/dt \propto [D] \cdot [W]$$

- d[D]/dt = k<sub>2</sub> [D] · [W]  $\longrightarrow$  реакция от 2-ри порядък

Ако [W] = const (55.5 Mol); 1000 g / 18 = 55.5)

$$- d[D]/dt = k_1 \cdot D$$

k<sub>1</sub> = k<sub>2</sub> · [H<sub>2</sub>O]  $\longrightarrow$  псевдо 1-ви порядък

Ако [D] = const (суспензия)

$$-d[D]/dt = k_0$$

k<sub>0</sub> = k<sub>1</sub> · [D] = k<sub>2</sub> · [D] · [W]  $\longrightarrow$  псевдо нулев порядък

Диференциална форма на уравнение за скорост на реакция от 1-ви порядък: 1

$$\frac{d[M]}{dt} = -k_1[M]$$

След интегриране на скоростта от t = 0 до t = t,

$$[M] = [M]_0 \cdot e^{-k_1 t} \quad \text{като } [M] \text{ при } t = 0 \text{ е } = [M]_0$$

$$[M]_0$$

$$[M] = [M_0] \cdot e^{-k_1 \cdot T} \quad \text{или}$$

Уравнение на правата:

$$\ln [M] = \ln [M_0] - k_1 t \quad \text{или}$$

k<sub>1</sub> = наклона на правата

$$2.303 \cdot \log [M] = 2.303 \cdot \log [M_0] - k_1 t \quad (:2.303)$$

$$\log [M] = \log [M_0] - k_1 t / 2.303$$

k<sub>1</sub> = наклона на правата x 2.303

(защото:  $\ln x = 2.303 \cdot \log x$ )

3

### Реакция от 1-ви порядък

$$t_{50\%} \implies [M] = 50\% \text{ от } [M_0] = [M_0] / 2$$

$$\ln([M_0] / 2) = \ln [M_0] - k_1 \cdot t_{50\%} =$$

$$\ln [M_0] - \ln 2 = \ln [M_0] - k_1 \cdot t_{50\%}$$

$$t_{50\%} = \ln 2 / k_1 = 0.693 / k_1$$

$$t_{90\%} \implies [M] = 90\% \text{ от } [M_0] = 0.9 [M_0]$$

$$\ln(0.9[M_0]) = \ln [M_0] - k_1 \cdot t_{90\%} =$$

$$\ln [M_0] + \ln 0.9 = \ln [M_0] - k_1 \cdot t_{90\%}$$

$$t_{90\%} = \ln 0.9 / k_1 = 0.105 / k_1$$

2

### Реакция от 0-ев порядък

$$t_{50\%} \implies [M] = 50\% \text{ от } [M_0] = [M_0] / 2 = 0.5 [M_0]$$

$$[M_0] / 2 = [M_0] - k_0 \cdot t_{50\%} ;$$

$$[M_0] = 2 \cdot k_0 \cdot t_{50\%}$$

$$t_{50\%} = 0.5 \cdot [M_0] / k_0$$

$$t_{90\%} \implies [M] = 90\% \text{ от } [M_0] = 0.9 [M_0]$$

$$0.9[M_0] = [M_0] - k_0 \cdot t_{90\%} ;$$

$$0.1 [M_0] = k_0 \cdot t_{90\%}$$

$$t_{90\%} = 0.1 [M_0] / k_0$$

### Диференциална форма на уравнение за скорост на реакция от 0-ев порядък:

$$- \frac{d[M]}{dt} = k_0$$

След интегриране на скоростта от  $t = 0$  до  $t = t$ , като  $[M_0]$  е  $[M]$  при  $t = 0$

$$\int_{[M_0]}^{[M]} -d[M] = \int_0^t -k_0 dt$$

$$\text{Уравнение на правата: } [M] = [M_0] - k_0 t$$

$k_0 \implies = \text{наклон на правата}$

Пример : Хидролиза на хидрокортизон натриев сукцинат при pH 7.0 и  $t^{\circ} = 25^{\circ}\text{C}$

1-ви порядък  $t_{90\%} = 12.5$  дни

0-ев порядък  $t_{90\%} = 12.8$  дни



Зависимост на скоростта на разпадната реакция от температурата

Уравнение на Arrhenius

$$K = A \cdot e^{-E_a/RT}$$

$$\ln k = \ln A - E_a/R \cdot 1/T$$

наклона на правата =  $-E_a/R$ ; оттук

⇒  $E_a = \text{наклона на правата} \times R$

или

$$2.303 \cdot \log k = 2.303 \cdot \log A - E_a/R \cdot 1/T \quad (:2.303)$$

$$\log k = - E_a/2.303 \cdot R \cdot 1/T + \log A$$

⇒  $E_a = \text{наклона на правата} \times 2.303 \times R$

$k$  - специфична реакционна скорост;  $A$  - константа, честотен фактор;  $E_a$  - енергия на активиране;  $R$  - газова константа - 1.987 кал/градус.мол;  $T$  - абсолютна температура (K)

Прогнозиране срок на годност - методи

1. Графична екстраполация за съответната температура на съхранение

2. При използване на уравнението:

$$\log \left( \frac{k_2}{k_1} \right) = \frac{E_a (T_2 - T_1)}{2.303 \cdot R \cdot T_1 \cdot T_2}$$

3. Приблизителен метод с  $Q_{10}$  (постулат на Van't Hoff - повишаване на  $t^0$ -рата с 10°C води до повишаване на скоростта на реакцията от 2 до 4 пъти)

$$Q_{10} = k_{(T+10)} / k_T \quad \longrightarrow \quad \text{равно на 2, 3, 4}$$

$$t_{90\%}(T_1) = \frac{t_{90\%}(T_2)}{Q_{10}^{(\Delta T/10)}} \quad (1) \quad \text{или}$$

$$t_{90\%}(T_2) = t_{90\%}(T_1) \times Q_{10}^{(\Delta T/10)} \quad (2)$$

където  $\Delta T = (T_1 - T_2)$

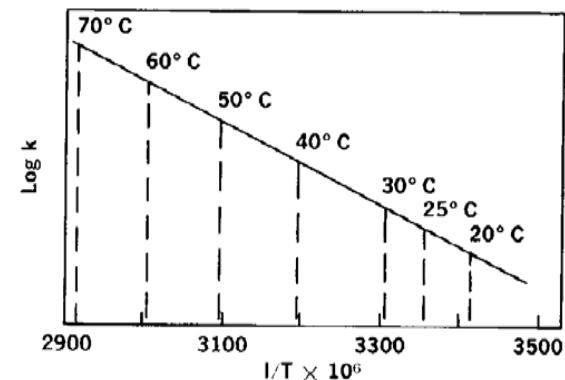
Когато стойността на :

$\Delta T (T_2 > T_1)$  е положителна, срокът на годност се намалява,

$\Delta T (T_2 < T_1)$  е отрицателна той се удължава

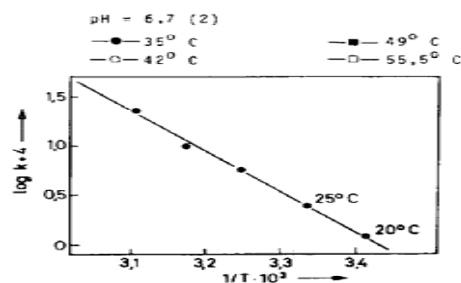
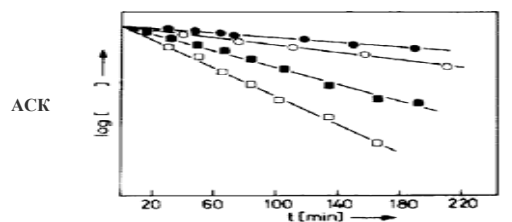
Зависимост на скоростта на разпадната реакция от температурата

Примери - по литературни данни



Arrhenius plot for predicting drug stability at room temperatures.

Влияние на температурата върху хидролизата на АСК при:



Зависимост на Арениус

Средна кинетична температура (МКТ) или ( $T_K$ ) (Haynes)

- пресметната температура, при която количеството разградни продукти за определен период от време е равно на сумата от индивидуалните количества, които биха се получили при флукуациите на температурата по време на съхранение

- изотермна температура на съхранение, която симулира неизотермните ефекти на промените на температурата при съхранение

Пресмята се от средните температури, записани за период от 1 година разделен минимум на 12 части

$$T_K = \frac{\Delta E/R}{-\ln \left[ \frac{e^{-\Delta E/RT_1} + e^{-\Delta E/RT_2} + \dots + e^{-\Delta E/RT_n}}{n} \right]}$$

$\Delta E$  - активираща  $E$ , топлина на активиране = 83 kJ.mol<sup>-1</sup>

$R$  - газова константа; 8.3x 10<sup>-3</sup> kJ.mol<sup>-1</sup>. градус (K)<sup>-1</sup>

$T_{1-n}$  - измерени температури

Въз основа на задълбочени и сравнителни изследвания на денонощните температури и влажността през различните сезони навън и вътре в помещенията и пресметнати **МКТ** и **средна RH** и след дефиниране на преобладаващите годишни климатични условия светът е разделен на

#### 4 климатични зони .

Условията за съхранение при оценка на стабилността на лекарствен препарат, който ще се използва в различни части на земята, трябва да симулират климатичните особености на съответните климатични зони, в които попадат страните, в които препаратът ще се продава и използва.

В следващата таблица (по USP24) са представени международните климатични зони и техните характеристични температури, относителни влажности (RH) и парциално налягане (mbar). Данните са 2 типа: пресметнати стойности и производни стойности. Пресметнатите данни са въз основа на наблюдавани температури вън и вътре в помещенията, от които са пресметнати МКТ и средните относителни влажности. Производните стойности са на база на инспекция на данни от отделни градове и на отстъпки за степен на безопасност при определяне на тези специфицирани условия.

Климатична зона	Пресметнати данни				Производни данни		
	°C	МКТ (°C)	RH (%)	mbar	°C	RH (%)	mbar
<b>I. Умерена</b> Англия, Северна Европа, Канада, Русия	20.0	20.0	42	9.9	21	45	11.2
<b>II. Средиземноморска, субтропична</b> САЩ, Япония, Южна Европа (Португалия, Гърция)	21.6	22.0	52	13.5	25	60	19.0

Климатична зона	Пресметнати данни				Производни данни		
	°C	МКТ (°C)	RH (%)	mbar	°C	RH (%)	mbar
<b>III. Гореща, суха</b> Иран, Ирак, Судан	26.4	27.9	35	11.9	30	35	15.0
<b>IV. Гореща, влажна</b> Бразилия, Гана, Индонезия, Никарагуа, Филипините	26.7	27.4	76	26.6	30	70	30.0

Препоръчвани условия на съхранение за климатични зони III и IV

Повишено внимание към опаковките

- трябва да са с допълнителна защитна функция или ако опаковката е същата като тази за зони I и II, се препоръчва по-кратък период за повторно изпитване и респ. по-кратък срок на годност

Препоръчвани условия на съхранение за климатични зони III и IV

$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$

Метод на “ускорено стареене”  
 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$   
 продължителност - 6 месеца

## Изпитване фотостабилността на нови лекарствени вещества и продукти

**ЦЕЛ** - да се докаже, че едно въздействие на светлината не би довело до недопустими промени.

Системният подход включва

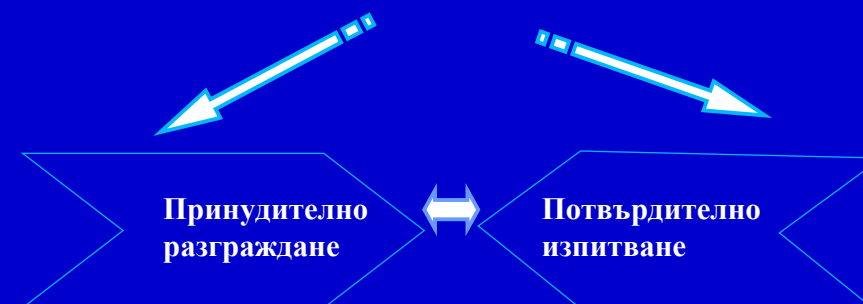
изпитване на ЛВ

изпитване на ЛФ без първична опаковка

*и при необходимост:*

- изпитване на ЛФ в първичната опаковка
- изпитване на лекарствения продукт в съответната пазарна опаковка

## Методи



### Метод на принудително разграждане - цел:

- ➡ оценка на фоточувствителността
- ➡ създаване и валидиране на методи за анализ
- ➡ изясняване на пътищата и механизмите на фоторазграждане
- ➡ да се събере информация за създаването и валидирането на методи за потвърдително изпитване

### Метод на потвърдително изпитване - цел:

- ➡ да се определят характеристиките на фотостабилност при стандартизирани условия и да се получи информация във връзка с производството, опаковката и етикетирването на лекарствения продукт
- ➡ да се очертаят, при необходимост, защитни мерки (опаковка, фотостабилизатори и др.) в процеса на определяне състава или производството на ЛФ и съответни надписи върху етикета

## Изисквания за:

### Подготовка на пробите

минимизиране ефекти на сублимация, изпаряване, стапяне и др.

### Оценка на резултатите


Прави се след анализ на всички резултати от изследванията по стабилност и се преценява дали е спазена спецификацията на продукта

Провеждане на анализа - валидиране, контролна проба.....

- Промени във физични свойства
- количествено съдържание на активното ЛВ
- колич.съдържание на разпадни продукти

## Примерна оценка на резултатите от изследванията по стабилност- количество и качество на настъпилите промени

### Оценка на химичната стабилност

10% или 5% разпадни продукти → токсични продукти  
→ нарушена БН? → 

(Допустимо ли е настъпилото фоторазграждане?

“бонификация” на концентрацията на витамини, лабилни антибиотици и др.)

### Оценка на физичната стабилност

външен вид - професионален, елегантен, свеж

еднородност на дозата - при многократно дозиране

наличност на лекарственото вещество след прилагане - лек. аерозоли

### Оценка на микробиологичната стабилност

Стерилност - за стерилни ЛФ и офталмологични ЛФ-и

Микробно число и отсъствие на Escherihia coli

Концентрация на консерванта и др.

## Примерни програми за изследване стабилността на различни видове ЛФ-и - избрани специфични параметри и методи

### Суспензии

- нефлокулирани утайки - диференциален манометър, Brookfield вискозиметър
- промени в гранулометрията на твърдата фаза -Coulter counter,
- промени във формата и големината на кристалите - микроскоп , рентгеноструктурен анализ
- кристален растеж - влияние на температурата

### Емулсии

разслояване и коалесценция - влияние на типа на хомогенизатора и мащаба на производство

- загряване на 50°C - 70°C,или
- охлаждане, например при 4°C, визуално или турбидиметрично наблюдение на физичната стабилност
- ултрацентрифугиране

## Разтвори

- ✓ бистрота на разтворите - Coulter counter, Light-scattering апарати Препоръчват се изпитвания при условия на цикъл от  $t^{\circ}$ -и, напр. 4 - 47° C
- ✓ цвят, мириз, вкус
- ✓ промяна на рН - соли на слаби бази или киселини
- ✓ фоточувствителност
- ✓ вискозитет, относителна плътност
- ✓ повърхностно напрежение
- ✓ задържане от материала за филтруване

## Таблетки

Външен вид, цвят - видими пукнатини, нащърбени краища, прахообразни частици, кристали по повърхността, залепване при обвити таблетки и др.

маса, съдържание на влага

механична якост, изтриваемост

фоточувствителност

критичност при използване на въздействията на високи температури

тест за разпадаемост и тест за разтваряне

Желатинови капсули

външен вид - омекване, слепване, пукнатини, счупване при определен натиск и др.

равномерност на масата на съдържимото

## Унгвенти

Основно изискване е да остават хомогенни

- ↕ стареене или влияние на температурата (през 1 или 2°С, например) - резки промени в консистенцията, разслояване
- ↕ определяне на консистенцията - с пенетрометър при постоянна  $t^{\circ}$ , необходимост от време за структуриране - минимум 48 часа
- ↕ проверка на външен вид -
- ↕ разпределение на частиците по големина и еднородност
- ↕ стерилност - когато е необходимо
- ↕ Чувствителни към хидролиза ЛВ-а във въгледородни основи - компромис!!!?

*ЕМЕА, Корекции към Ръководството за Изследване стабилност от м.Февруари, 2003 година*

Междинен тест -

$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$

Продължителен по време тест -

$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$

↕ алтернатива на  
 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$

Лекарствени продукти в полупропускливи опаковки -  
изпитване за загуба на вода

Продължителен по време тест -

$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$



алтернатива на

$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$