

# Стабилност и стабилизиране

Св.Богданова, дфн

Професор по Технологии на  
лекарствата и биофармация

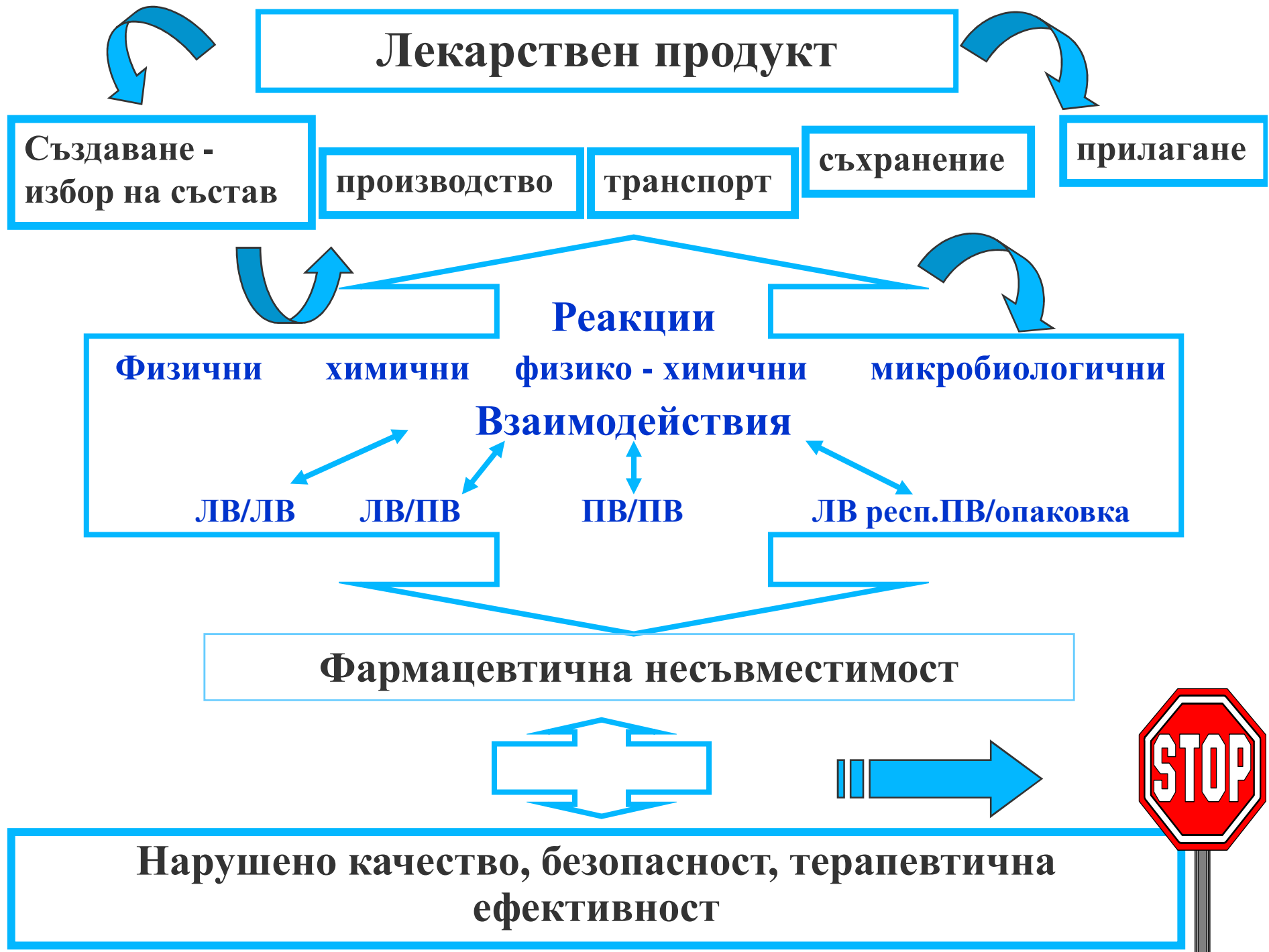
Фармацевтичен Факултет, МУ, София

уч.2009/2010 год.

**К. Thoma, 1998,**

**“ 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”**

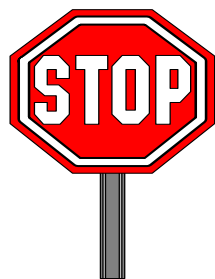
**...”Съхраняването на лекарствата при съответни, изискуеми условия на околната среда често може да се окаже също толкова важно и решаващо както създаването на стабилна лекарствена форма...”**



## 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 !!!



*“стайна  $t^0$ ”, “нормални условия” ????*

**“стайна  $t^0$ ” - терминът не трябва да се употребява в текста на етикета, който информира за условията на съхранение**

**Период на повторно изпитване**

**Срок на годност**

**Лекарствено вещество**

**продукт**

**спецификация**

**комбинация от *критични* физични, химични, биологични и микробиологични свойства и допустими критерии за тях, които определят подходящостта на ЛВ през периода за повторно изпитване или на които ЛП трябва да отговаря в срока на годност.**

## **Период на повторно изпитване**

**Период от време, през който ЛВ се очаква да запазва своята спецификация ако се съхранява при определени условия и може да се използва за производство на съответен лекарствен продукт**

## **Срок на годност**

**Период от време, през който ЛП се очаква да запазва своята спецификация ако се съхранява при условията определени върху етикета на опаковката.**

**Защо проблемите със стабилността се задълбочават и умножават?**

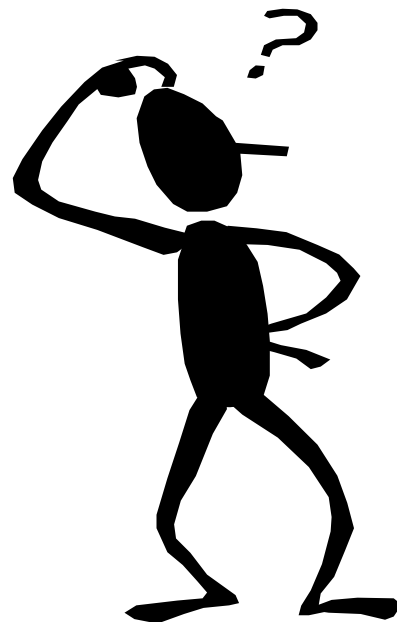
**Удължаване на времето между производството и прилагането**

**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  $O_2$

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

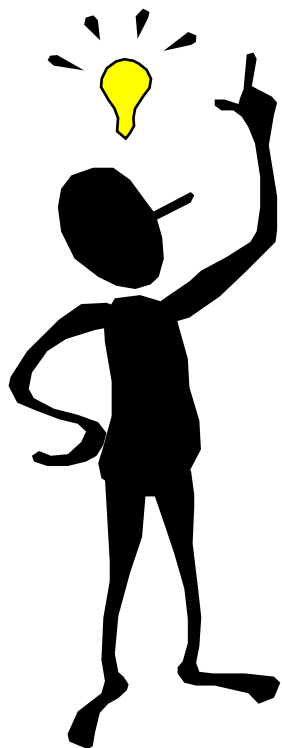
Процес на създаване и производство на ЛФ

*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.



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

**Хлорамфеникол - капки за очи (DAS)**

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

<b>20°C</b>		<b>след 8 месеца</b>
<b>25°C</b>		<b>след 4 месеца</b>





## **Епинефрин - капки за очи (DAS)**

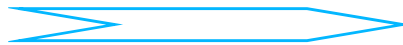
**След 3 месеца съхранение намаляването на концентрацията на активното ЛВ е:**

**при 20°C**



**6.4%**

**при 25°C**



**14.9%**



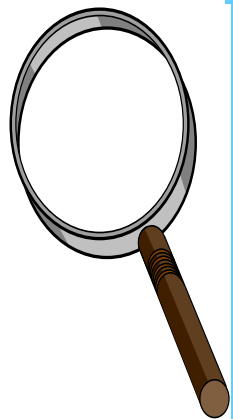


## **Индометацин - капки за очи (FNA)**

**След съхранение 1 месец концентрацията на активното ЛВ намалява при:**

**20°C            15%**

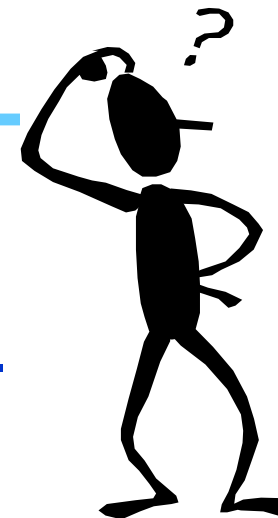
**25°C            28%**



**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.**

## Критерии за допустимите нива на стабилност (по USP)

стабилност



Химична

Физична

Условия , които се запазват по време на срока на годност на лекарствения продукт ( $\geq 90\%$ )



Всяко активно ЛВ запазва химическата си цялост и означената на етикета концентрация в установени граници

Оригиналните физични свойства - външен вид, вкус, еднородност, разтваряне и диспергируемост се запазват

**Микробиоло-  
гична**

**Стерилността или резистент-  
ността към микробно развитие  
се запазват съгласно съответ-  
ните спецификации. Антимик-  
робните агенти запазват ефек-  
тивността си в съответни гра-  
ници**

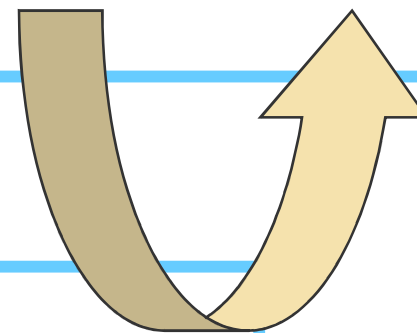
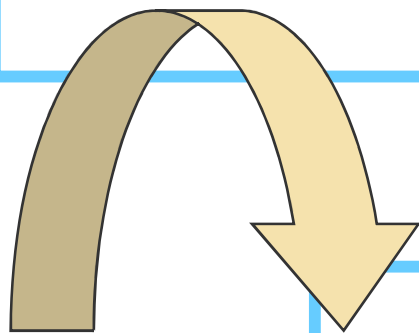
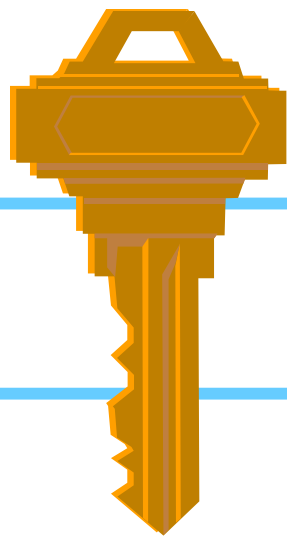
**терапевтична**

**Терапевтичният ефект остава  
непроменен**

**Токсиколо-  
гична**

**Не се установява забележимо  
повишаване на токсичността**

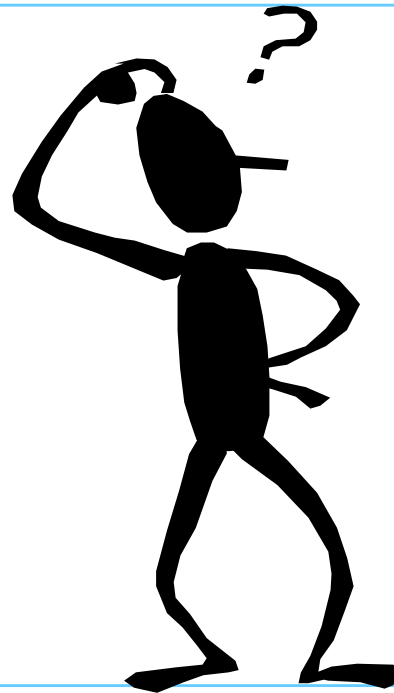
**Химична, физична, микробиологична, терапевтична,  
токсикологична стабилности (нестабилности)**



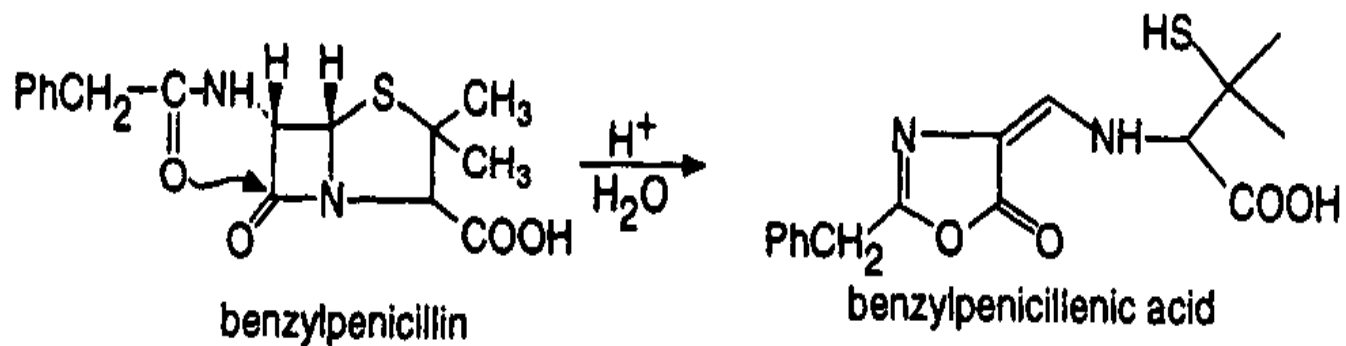
**Качество, ефективност,  
безопасност**

**Химична стабилност (нестабилност)**

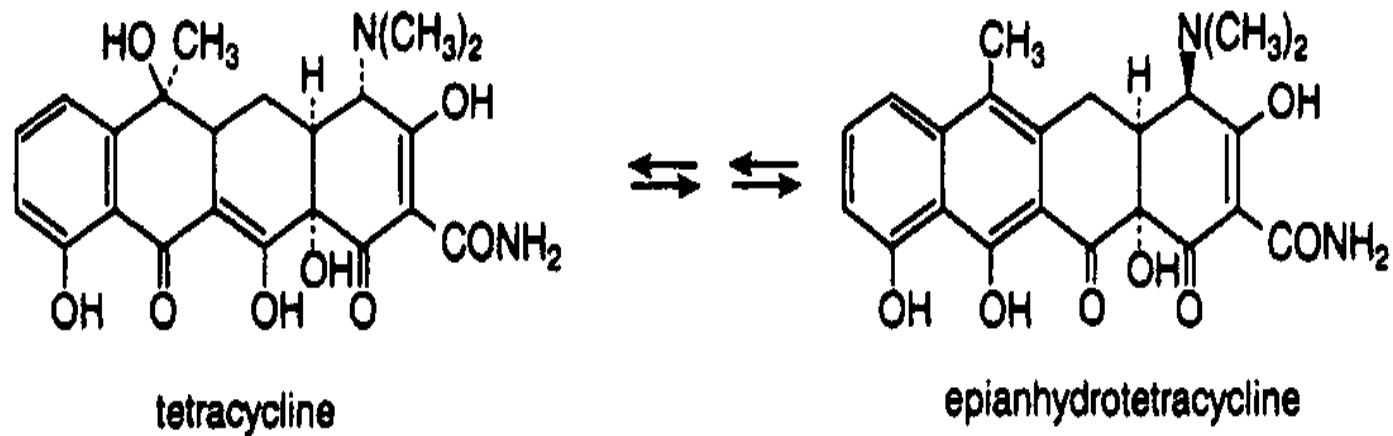
**Защо е необходимо определяне вида и  
количеството на разпадните  
продукти ?**



**1.Химичното разграждане обикновено води до  
токсични и/или неактивни продукти.**

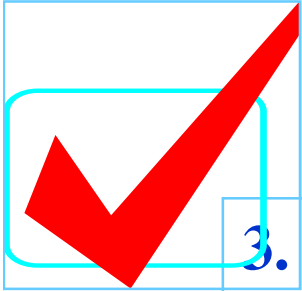


Пеницилините в кисела среда се разграждат до пенициленови киселини, които са отговорни за алергични реакции.



Дехидратация и епимеризация на тетрациклин, образуване на епианхидротетрациклин – отговорен за синдрома на Fanconi (проксимална ренална ацидоза при деца).



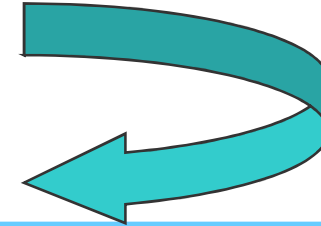
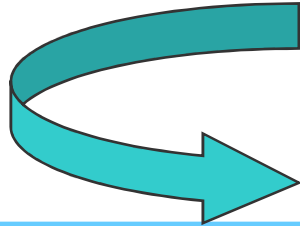


### **3. Стабилност на ЛВ при рН на телесните течности**

**Например, стабилност в ГИТ, характерен с разнообразие от рН в отделните сегменти.**

**Например, нестабилност на пеницилини, еритромицин и аналози, анти AIDS лекарствени вещества и др. при киселото рН на стомаха.**

## Химична стабилност (нестабилност)



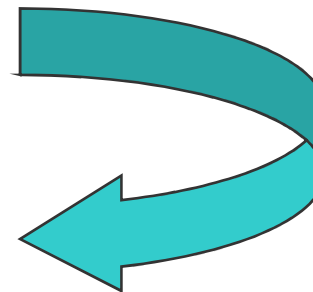
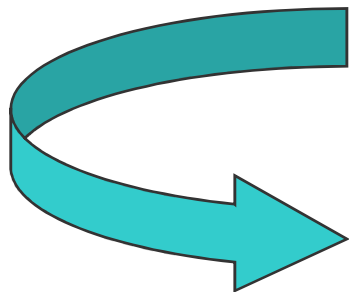
**Хидролиза- вода, рН, t°**  
(естери, амиди, лактони,  
лактами, гликозиди)

- **киселинна**
- **алкална**
- **ензимна**
- **автохидролиза**

**Окислително-редукционни  
разграждания - O<sub>2</sub>, светлина,  
рН, t°**  
(алдехиди, феноли, алкохоли,  
етери, ненаситени съединения,  
масла и др.)

- **в хидрофилни системи**
- **в липофилни системи**

**Други химични  
промени**



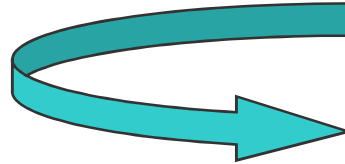
**Фоторазграждане**

**(антибиотици,  
цитостатици, калциеви  
антагонисти и др.)**

**Рацемизация**

**(оптично-активни  
вещества, адреналин  
и др.)**

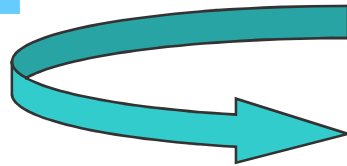
## **Фактори на влияния върху хидролизните разграждания в разтвор**



- 1. Влияние на рН на разтвора**
- 2. Влияние на йонната сила**
- 3. Влияние на диелектричната константа на разтворителя**
- 4. Влияние на комплексообразователи и ПАВ**
- 5. Влияние на температурата**

## Влияние на рН

Зависимостта



Log k vs. рН



*Характерът на тази зависимост зависи дали хидролизата протича във вода или буфер !*

*Профилът зависи от вида и концентрацията на използвания буфер!*

## **Видове хидролизни процеси**

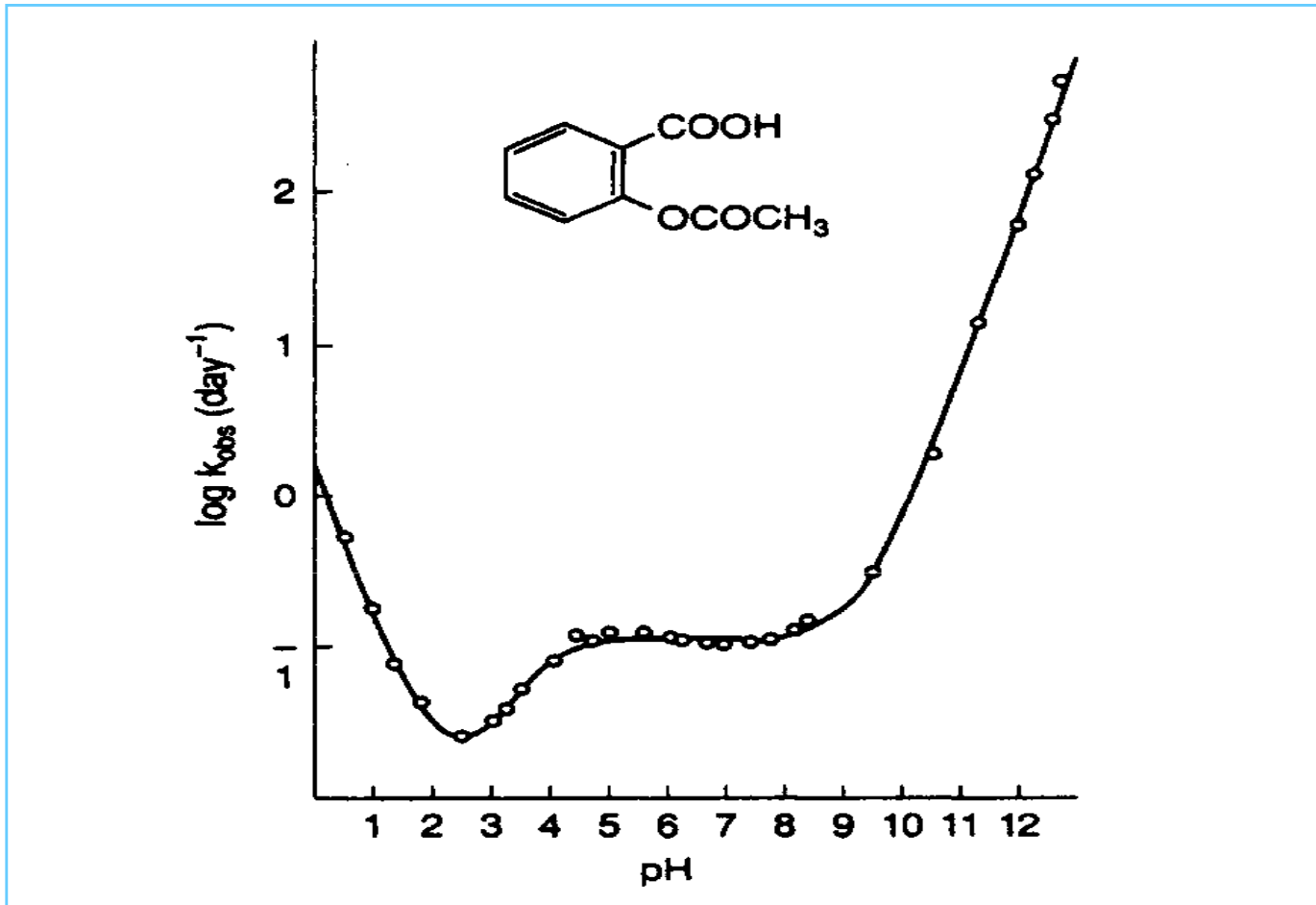
### **1. Специфична киселинно-основна катализа**

**Катализаторът и реагентът са разтворени в една фаза, оптимално рН за най-висока стабилност**

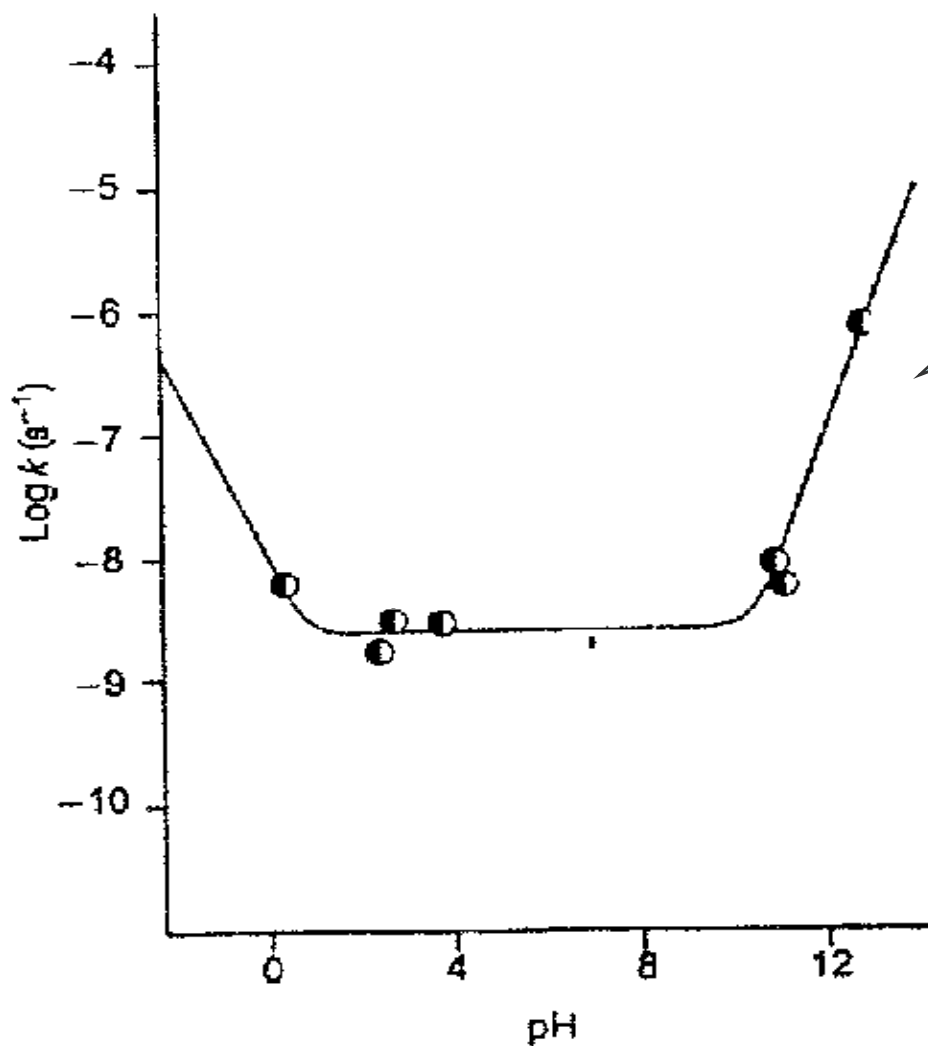
### **2. Обща киселинно-основна катализа**

**Влияние на катионите и анионите на използвания буфер и концентрацията им (киселини и основи по Брьонстед)**





***pH-скорост* профил на хидролиза във вода на ацетилсалицилова киселина при 17°C**



Хидролиза - специфична катализа от йоните на водата

***Log k vs. pH*** профил на разграждане на кодеин сулфат във вода при 60°C (J.Pharm.Sci., 1986)



**Кодеин сулфат във воден разтвор остава стабилен в широк рН интервал и е много нестабилен в присъствие на силни киселини и основи**

**В буферни разтвори стабилността на кодеин сулфат се определя много силно от вида и концентрацията на буфера.**

**Например, скоростта на хидролиза в 0.05М фосфатен буфер рН 7.0 е около 20 пъти по-голяма от тази в небуфериран разтвор при същото рН.**

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

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

## **Влияние на йонната сила**

$$\mu = 1/2[ (c_1 \cdot z_1^2) + (c_2 \cdot z_2^2) + \dots (c_n \cdot z_n^2) ]$$

Log k

$$z_1 \cdot z_2 = +$$

(едноименни заряди)

$$z_1 \cdot z_2 = 0$$

(неутрална молекула)

$$z_1 \cdot z_2 = -$$

(разноименни заряди)

$$\mu^{1/2}$$



**Влияние на ПАВ върху хидролизни разграждания**

**ПАВ в мицелна форма биха могли да повлияят  
хидролизното разграждане –**

**зависи от позицията на ЛВ в мицела.....стерично  
пречене атаката на йоните на водата**

**Например, мицелни асоциати на анионни мицели биха  
отблъсквали  $\text{OH}^-$  йони и обратно при катионни  
мицели....**





**Самоасоцииране на лекарствени молекули в разтвор - влияние върху стабилността на лесно хидролизиращи ЛВ-а**

*Пример,*

**В мицелни разтвори на пеницилин G (500 000 units/cm<sup>-3</sup>) привидната скорост на H<sup>+</sup> катализирана хидролиза, нараства около 2 пъти.**

**Скоростта на хидролиза във във воден разтвор или в разтвор катализиран от OH<sup>-</sup> намалява от 2 до 3 пъти.**

**Хидролизно разграждане - подходи за  
стабилизиране**

- 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**

## *Окислително-редукционни разграждания*

*Окислително-редукционни разграждания – фактори на влияние - O<sup>2</sup>, светлина, рН, t<sup>o</sup>*

**Химични групи ЛВ-а**

**-алдехиди, феноли, алкохоли, етери, ненаситени съединения, масла и др.**

**Окислително-редукционни разграждания в:**

- ► в хидрофилни системи**
- ► в липофилни системи**

**Фактори на влияния върху окислително-редукционни  
разграждания**

**Технологични подходи за стабилизиране**

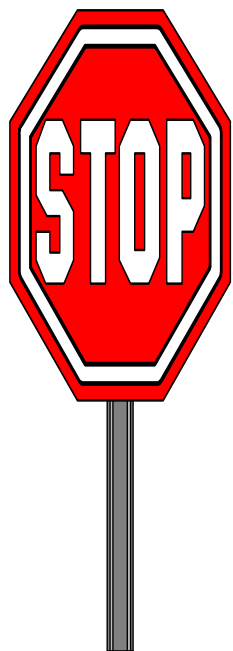
**Механизъм на окисления в липофилна система –  
вериген радикалов водещ до образуване на прекиси**



**Схема на окисление по радикалов механизъм -**

**1. инициране; 2. разпространение**

**Антиоксиданти - ЕМЕА (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 онечиствания, 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.**

Тип	Определение	Пример
Истински (липофилни системи)	Блокират верижните реакции, поради взаи- модействие със свободните радикали	ВНТ
Редуциращи агенти (хидрофилни с-ми)	Те са с по-нисък редокси потенциал от този на лесно- окисляващите се ЛВ или ПВ	аскор- бинова к-на
Синергисти на антиоксиданти	Повлияват ефекта на анти- оксидантите	NaEDTA

1

Ур. Nernst за пресмятане на редокspotенциала на една хидрофилна система

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

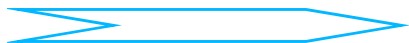


## Антиоксиданти за хидрофилни лекарствени форми -

### Неорганични съединения - примери

Натриев бисулфит	$\text{NaHSO}_3$	0.05 - 0.15%
Натриев пиросулфит	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$	0.05 - 0.15%
$\text{SO}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$	$2\text{e}^- + 3\text{H}^+ + \text{HSO}_4^-$	$(E_0 + 0.12\text{V})$
Натриев формалдехидсулфоксилат (Ронгалит)		0.075 - 0.6%





## Органични съединения - примери

**Аскорбинова киселина**

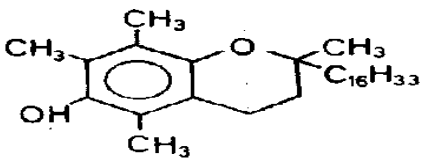
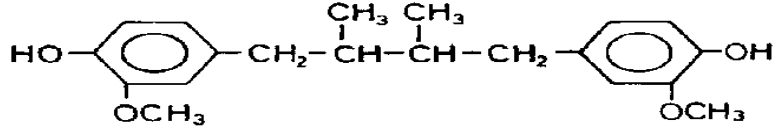
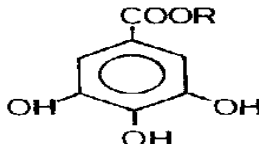
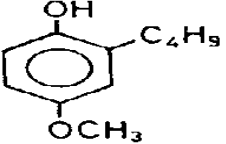
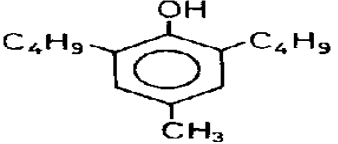
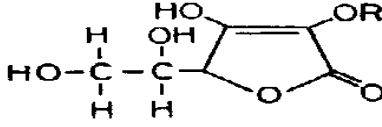
**( $E_0$  0.04V) ; рН 7.0, 30°C**

**0.01 - 0.005%**

**Цистеин**

**( $E_0$  0.14 V); рН 7.0, 25°C**

**0.01%**

Антиоксидант	Структура	концентрация
Токоферолы*		0,05 - 0,075 %
Нордихидрогвая-ретова к-на		0,01 - 0,025 %
Галати		0,05 - 0,10 %
Бутилгидроксианизол		0,005 - 0,02 %
Бутилгидрокситолуол		0,005 - 0,02 %
Аскорбинова к-на-естери		0,01 - 0,015 %

**Антиокислители за липофилни вещества и системи**



**Синергисти**

**Концентрация**



**Аскорбинова киселина**

**0.01 - 0.05%**

**Лимонена киселина**

**0.005 - 0.01%**

**Фосфорна киселина**

**0.005 - 0.01%**

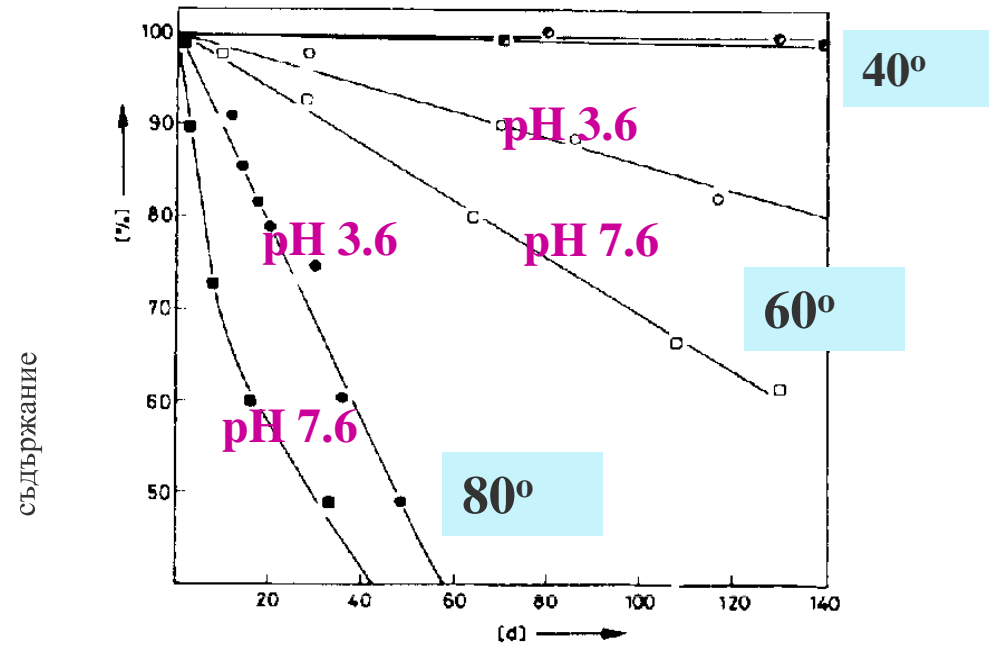
**винена киселина**

**0.01 - 0.02%**

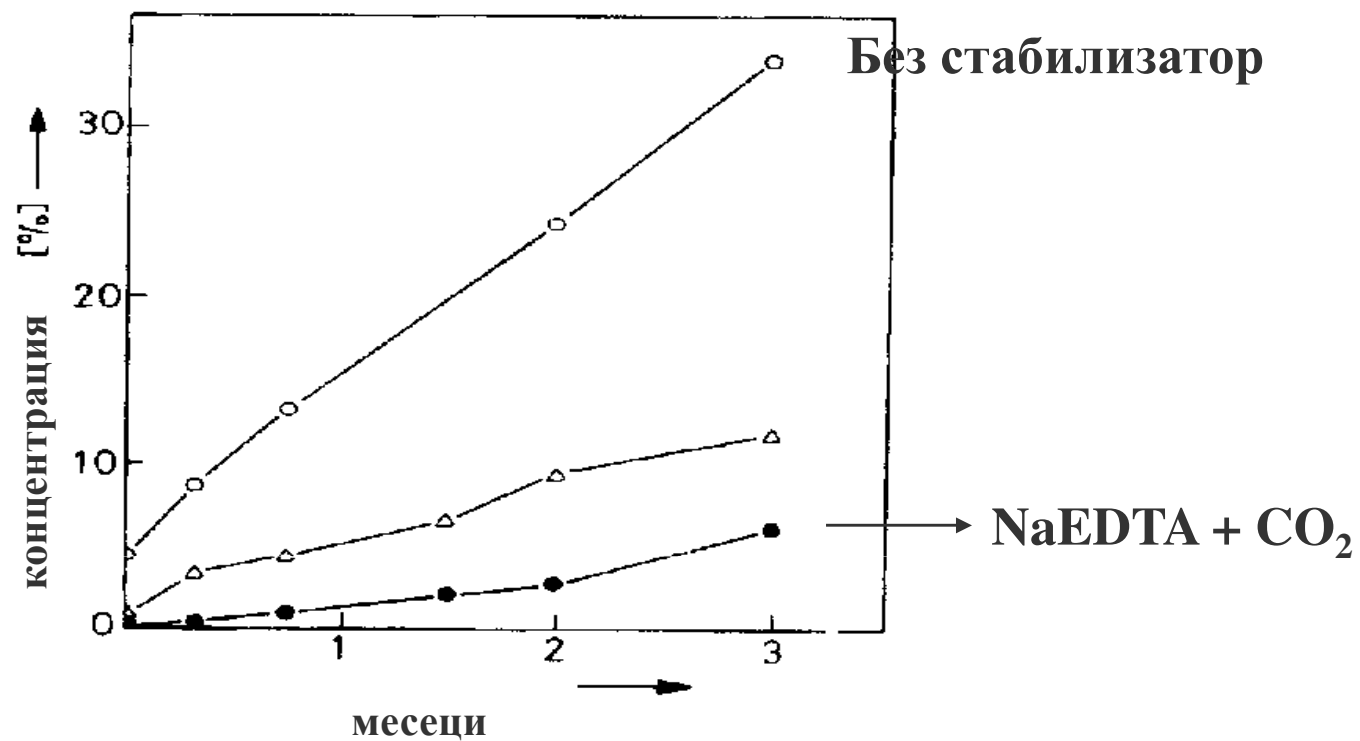
**Окислително разграждане - подходи за  
стабилизиране**

**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.**
- 6. Комплексообразуване с циклодекстрини**

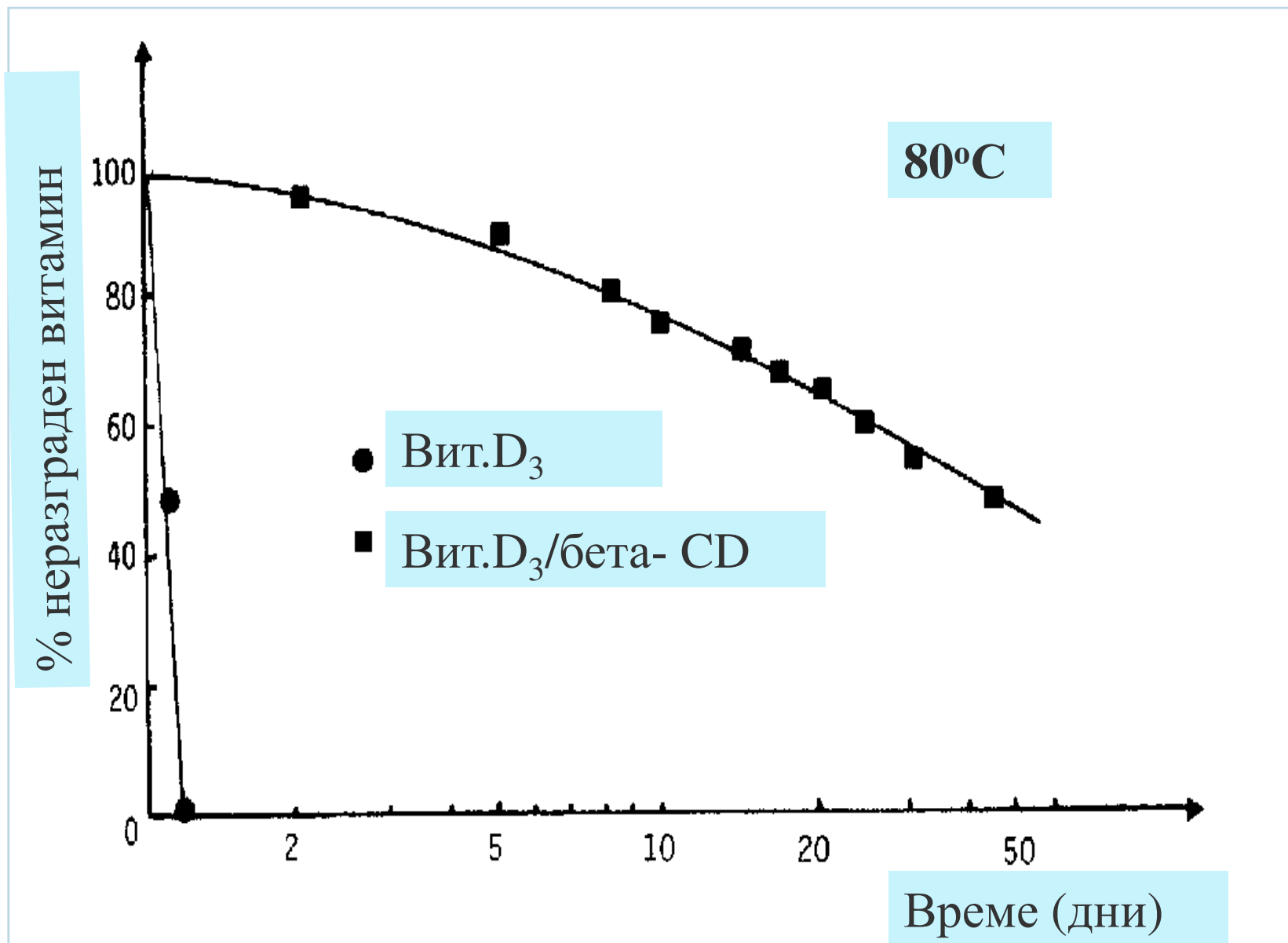


Окислително разграждане на синефрин в разтвор ( $c_0 = 0.009\text{M}$ ). Влияние на рН и температура



**Стабилизиране на 10%-ни разтвори на аскорбинова  
киселина**

## **Комплексообразуване с циклодекстрини**



**Окислително разграждане на витамин D<sub>3</sub> при 80°C**

**Фоторазграждения -  
примери - литературни данни**

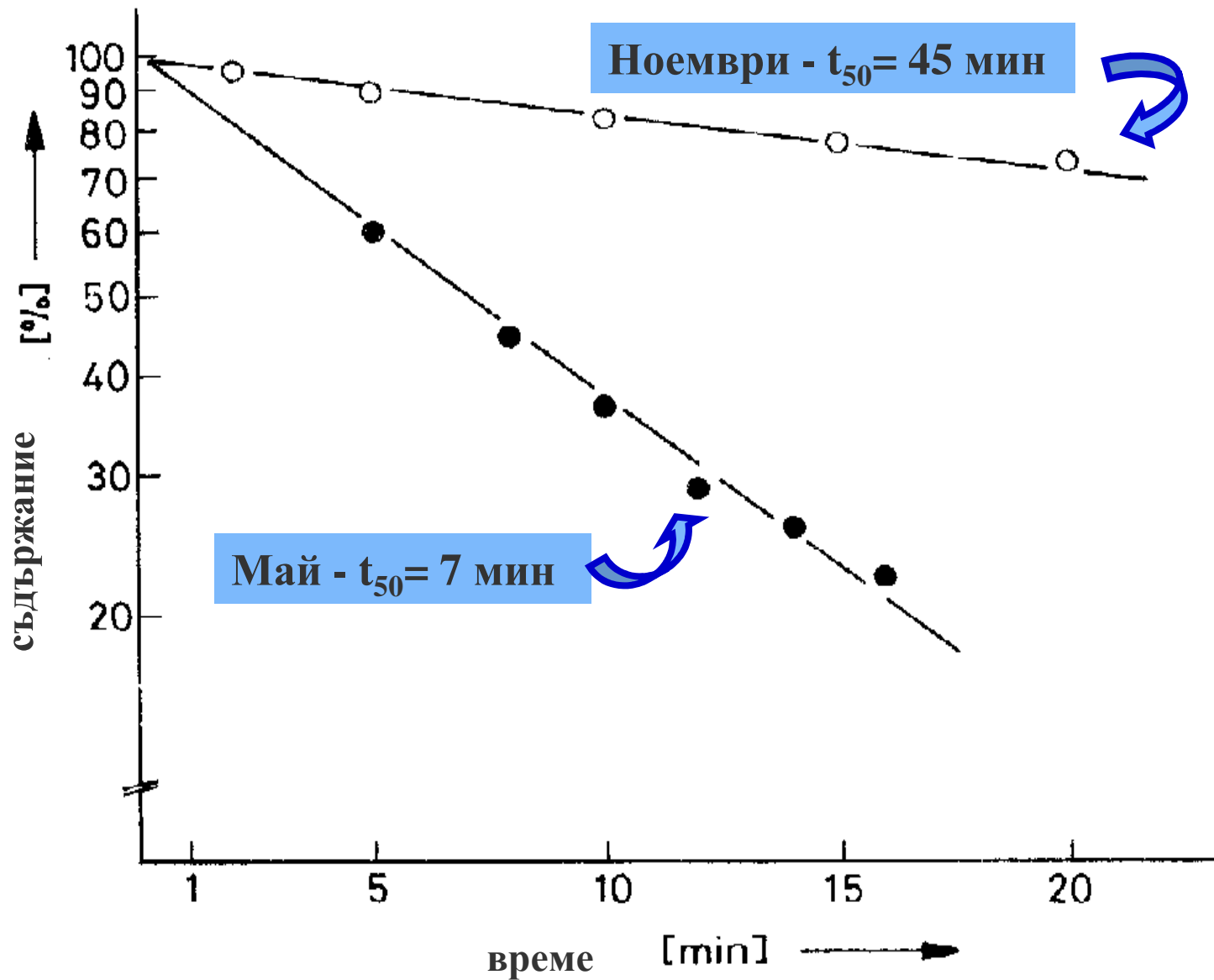
## Фотохимични разграждания

### Предпоставки за протичане:

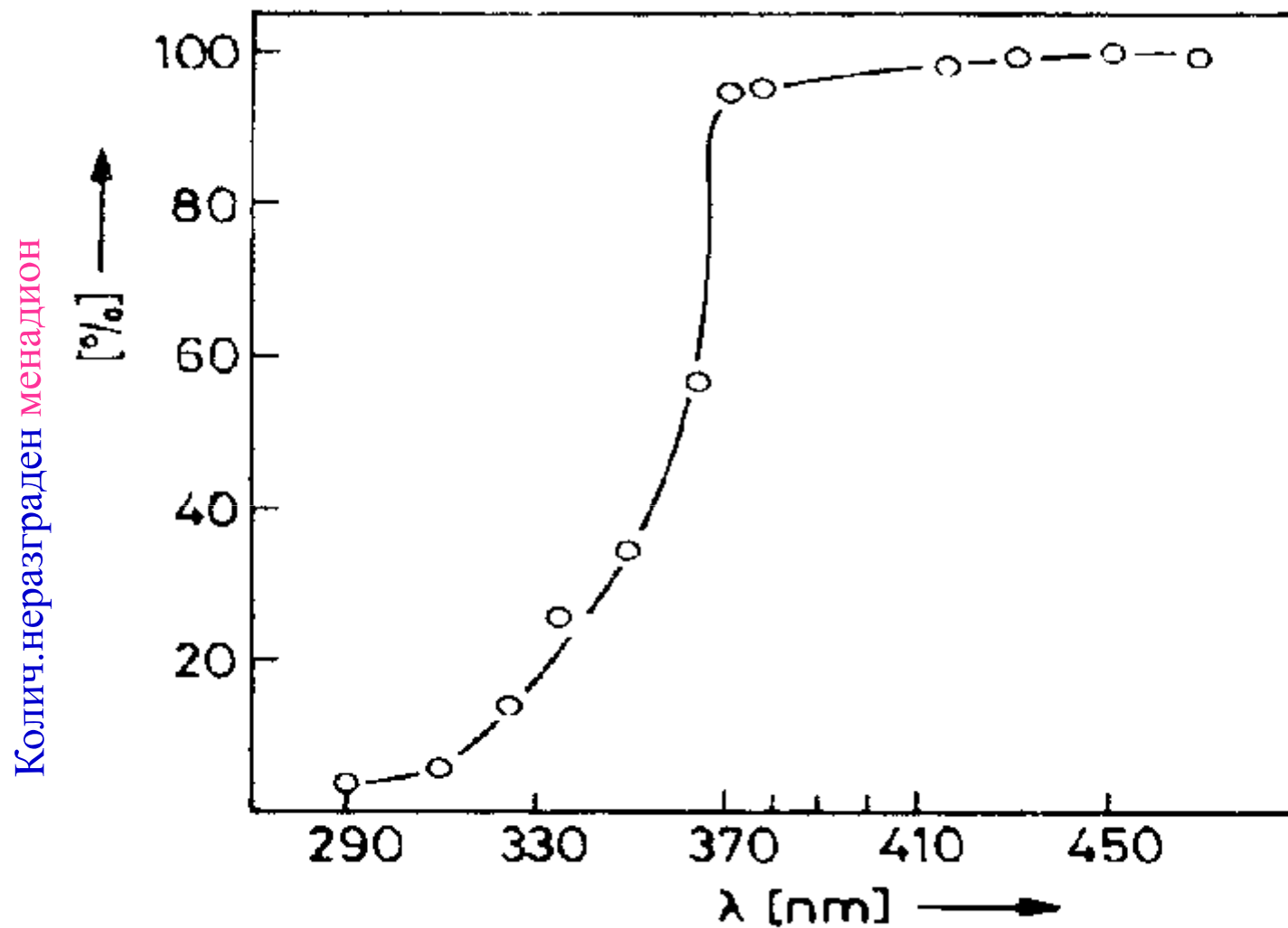
- при въздействие на лъчене (например, УВ, ИЧ лъчи), ЛВ абсорбира при определена  $\lambda$  (“фотосенситаизери”)
- създават се условия да се преодолее енергиен праг
- ЛВ притежава функционални групи отговорни за: фото-хидролиза, -окисление, -рацемизиране, -изомеризация

### Степен и скорост на фоторазграждане - зависят от:

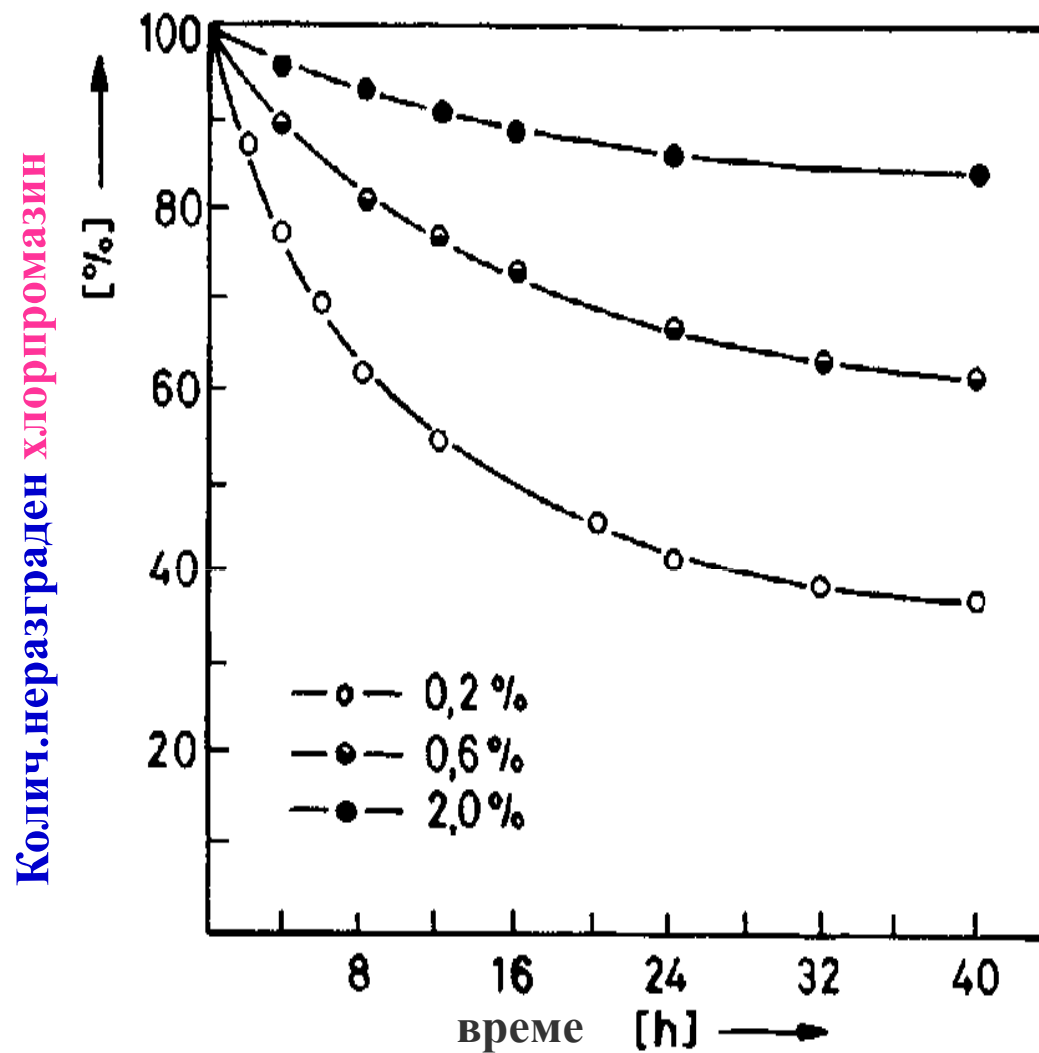
- свойствата на ЛВ и неговата ЛФ
- сила и продължителност на облъчването
- големина, форма, състав, цвят на използваната опаковка - например, жълто-зелените стъкла защитават от УВ, но не от ИЧ лъчи



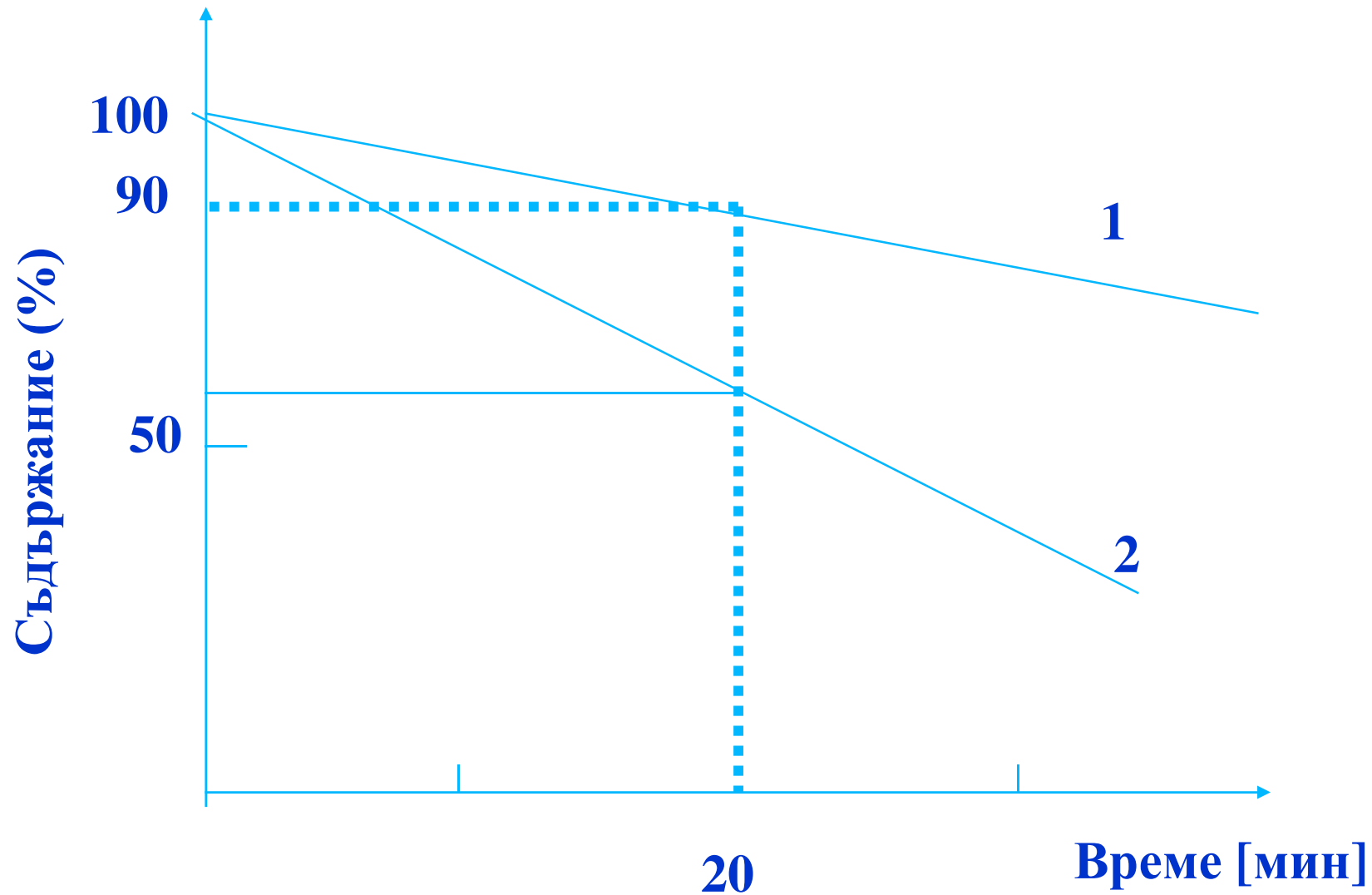
**Влияние на дневната светлина върху фоторазграждането на нифедипин**



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



Фоторазграждане в разтвор - зависимост от концентрацията и времето

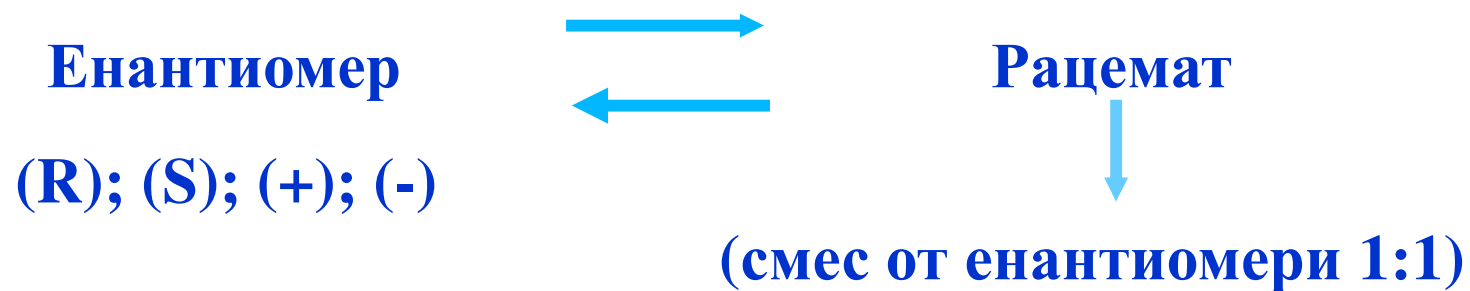


**Влияние на вида на ампулното стъкло върху фотостабилността на разтвор на нифедипин :**

**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*.



## Реакции на рацемизиране

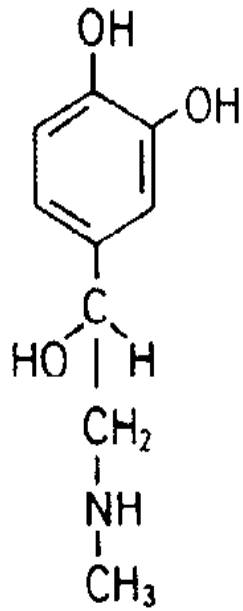
Реакция, при която **50%** от едно оптично активно вещество се превръща в съответната му енантиоморфна форма. Обикновено е от **1-ви** порядък.

Процесът зависи от заместителите при асиметричния **C** атом.

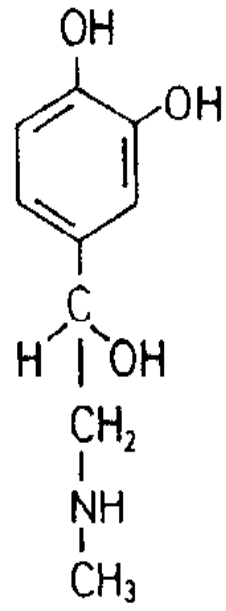
Фактори на влияние - температура, разтворител, катализатори, светлина.

**Зависимост**  **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



l-Adrenalin



d-Adrenalin

## **Енантиомерите имат идентични**

- **химична структура**
- **физични и химични с-ва:**

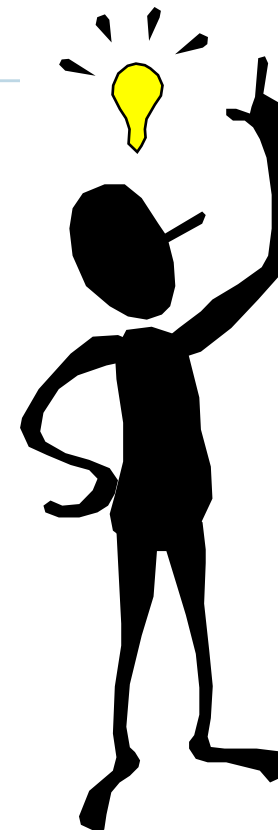
**молекулна маса**

**разтворимост**

**температура на топене**

**но различни**

- **триизмерна конфигурация**
- **оптично въртене**
- **фармакокинетични и фармакодинамични свойства**



## *Фармакокинетични разлики в:*

- клирънса
- 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.

## *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**

**“Неактивният” енантиомер може да бъде :**

- без активност**
- слаба активност**
- антагонист на активния енантиомер**
- съвсем различен, но благоприятен ефект**

## **Реакции на изомеризация**

## *Примери:*

→ - Епимеризация на тетрациклин при C4 в кисела среда, рН 3.2; каталитичен ефект на фосфатни и цитратни йони.

Епи-тетрациклините са с много по-ниска терапевтична активност!!!

→ - Пилокарпин във воден разтвор търпи едновременно алкална хидролиза и епимеризация,

→ - естери на цефалоспорините, които се използват и като “про-дръгс” за р.о. приемане, търпят обратима катализирана от алкалии изомеризация. Естерите изомери са биологично неактивни,

→ - изомеризация на вит.А до *cis* изомери на C2 и C6 места, които са с намалена активност в сравнение с молекулата със заместители в *транс*- положение.

# **Реакции на полимеризация**

### *Примери:*

- **аминопеницилините (напр. Ампицилин натрий) в концентрирани водни разтвори полимеризират. Реактивната бета-лактамна връзка в молекулата на ампицилина, например, влиза в реакция със страничната верига на втора молекула. Образува се димер, а процесът може да продължи с образуване на по-висши полимери. Голямо значение за протичане на полимеризацията оказва базичността на страничната верига - реакцията е най-силно изразена при амоксицилина, който е с най-базична верига,**
- **хидрата на формалдехида във воден разтвор при определени условия може да се превърне в параформалдехид.....**

## **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**

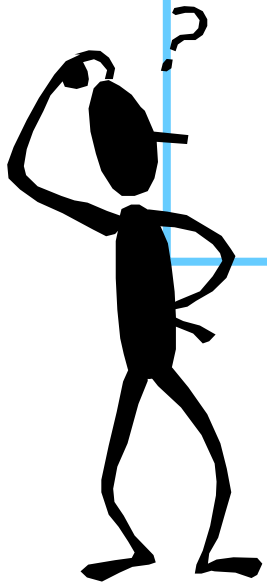


**Намаляване концентрацията на ЛВ,  
поради изпаряване или сорбция и др.**

# **Микробиологична стабилност (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
Метиллов естер на р-хидрокси- бензоената киселина	0.1 - 0.2%	20°: 0.22%	И, Р.О
Пропилов естер на р-хидрокси- бензоената киселина	0.02 - 0.05%	20°: 0.033%	И, Р.О
Хлор метакрезол	0.05 - 0.1%	20°: 0.38%	И, Д

## Четвъртични амониеви 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, хидро-  
хлорид, 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

## По какъв механизъм действат консервантите

● - адсорбират се върху клетъчната стена и променят мембранната пропускливост, клетъчни компоненти “изтичат”, блокират растежа на клетките (кватернерни амониеви съединения, феноли)

● - проникват в клетката и коагулират необратимо жизнено важни цитоплаземни ензими - например, денатурират и утаяват протеини (бензоена, борна к-на, Hg-ни съединения) или окисляват (хидролизират) клетъчни конституенти

● - инхибират клетъчния метаболизъм

Консервантите са:

 бактериостатици -- блокират растежа на микроорганизмите -

 бактерициди - - убиват микроорганизмите

- **алкохолът** → **протеини;**
- **сорбиновата киселина** → **клетъчните окислителни механизми;**
- **фенолът** → **окислително фосфорилиране** → **коагулира клетъчните белтъци;**
- **кватернерните съединения** → **цитоплазмена мембрана** → **нормалното функциониране на клетките;**
- **органичните Hg-ни съединения** → **SH-ензимите в клетките**

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 и др.

● взаимодействие с други ПВ-а (мицели на ПАВ, хидроколоиди - например, фенол или четвъртични амониеви съединения с МС инвертни сапуни с колоиден  $\text{SiO}_2$ , бентонит, въглен или с СМС) ) и/или с опаковката - сорбция, хемосорбция

● неподходящо рН - *активни са незаредените молекули !!!*- киселини, феноли



● **склонност към разпределение в липофилна фаза на емулсии** - (обедняване на хидрофилната фаза) или **на гранична междуфазова повърхност - суспензии** (взаимо-действие на инвертните сапуни с аерозил- катионен обмен);

● **ограничена химична или физична стабилност - напр.**

■ **хидролиза - (хлорбутанол, хлорхексидин, пара- бени)**

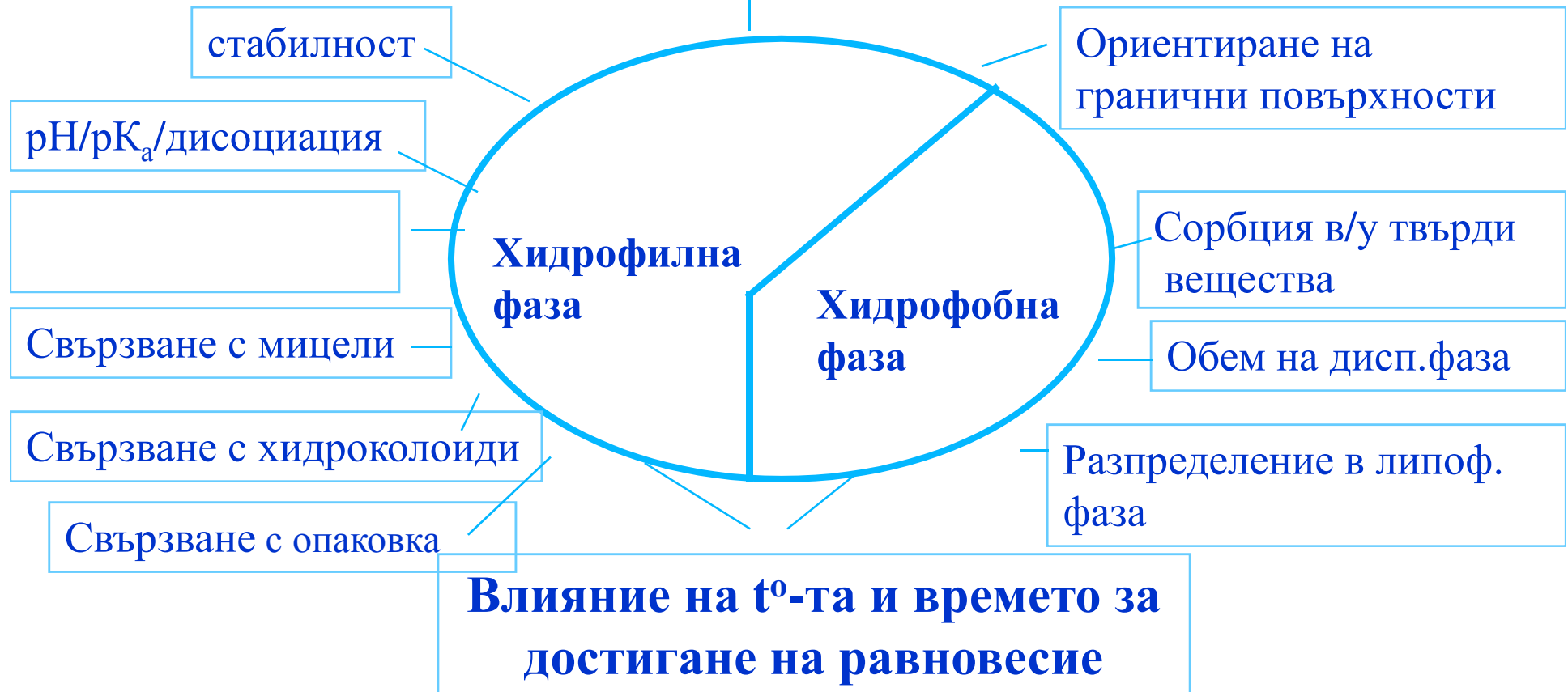
■ **окисление - (бензилов алкохол, фенилетилалко-хол, сорбинова киселина, тиомерзал )**

■ **фоторазграждане - (фенилетилалкохол, сорби- нова киселина, тиомерзал)**

■ **изпарение при загряване - висок парен натиск - (хлорбутанол, сорбинова киселина)**

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

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



## Взаимодействия на консерванти с опаковачни материали - примери

Разтвори с:	Опаковка	Съхранение - 20°C	Загуба [%]
Хлоркрезол	Стъкло		4.2
	PVC	12	8.3
	PEN	седмици	57.8
Бензилов алкохол	Стъкло	12	0.2
	PEN	седмици	15.5
	PVC		1.3
Сорбинова киселина (0.1%-ен р-р)	Стъкло	12	55.9
	PVC	седмици	44.6
	PEN		7.8
Тимерозал	PEN	8 седмици	100.0



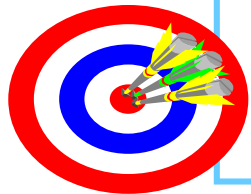
## ИЗВОДИ

*Активността и ефективността* на консерванта се определят от:

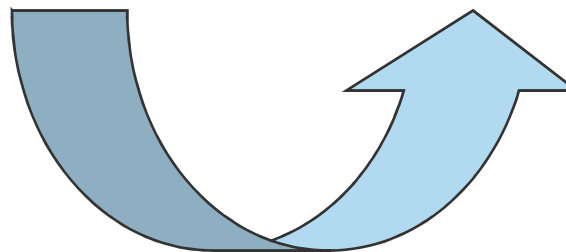
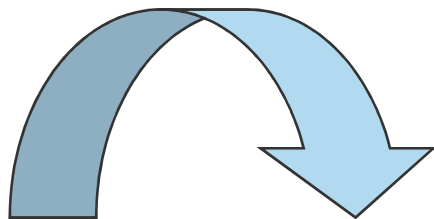
- **природата и физикохимичните му свойства** - амфифилна структура с преобладаващи липофилни свойства, роля на заместител в молекулата, трудности при разтваряне в хидрофилни системи, значение на рН, възможни сорбционни и др. взаимодействия с ЛВ, ПВ или опаковка
- **концентрацията му** - *минимална инхибираща концентрация*

## **Консервантът е активен само ако е в:**

- **мономерна, несвързана форма**
- **незаредена форма (за тези, които са склонни към дисоциация)**
- **с подходяща липофилност**
- **химически стабилен**



## 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.**

**Оценката на стабилността 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.**

**Оценката на стабилността се прави въз основа на изследвания, които трябва да включват изпитване на онези специфични свойства на ЛВ и на ЛП (физични, химични, биологични и микробиологични; за ЛП - ефективност на стабилизатори, функционалност на дозодоставящата система, тест за разтваряне), които са *чувствителни към промяна при съхранение* и при отклонение биха повлияли отрицателно качеството, безопасността и ефективността на лекарството.**

**Всички изпитвания трябва да се провеждат само с валидирани методи и техники, които да доказват стабилността.**

# Изследвания по стабилност - системен подход за оценка на стабилността

## Процес на създаване на ЛФ -

*избор на състав и технология на производство*



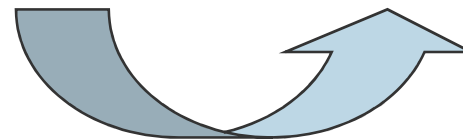
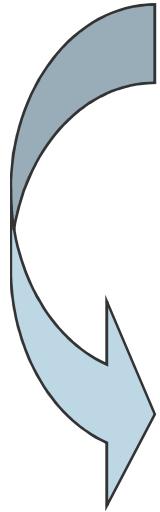
*стабилност на ЛВ(a)*

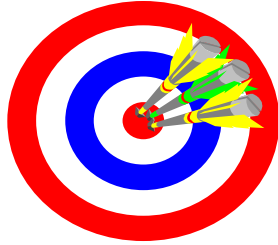


*скрининг на стабилност на модели ЛФ*

**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 крайния лекарствен  
продукт*

.....?

.....?

*“Follow-up-stability” месм*

.....?

.....?

**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**
- спецификация - включва концепция за допустимите критерии в спецификациите 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**

ИЛИ

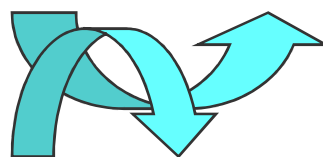
**30°C ± 2°C/65% RH ± 5% \*\***

**продължителност - 12  
месеца**

*Тест на “ускорено  
стареене”*

**40°C ± 2°C/ 75% ± 5% RH**

**продължителност - 6 месеца**



*Междинен тест*

**30°C ± 2°C/ 65% RH ± 5% RH**

**продължителност - 6 месеца**

*Междинен тест се провежда* ако продължителният по време тест е при  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$  и при ускорения тест за 6 месеца, се появява някаква **“значима промяна”**

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

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

→ **1. 5% промяна в количественото съдържание или при биологични или имунологични процедури , активността не отговаря на допустимите критерии**

→ **2. Някой от разпадните продукти превишава допустимите норми**

→ **3. Продуктът не отговаря на критериите за външен вид, физични параметри, тест за функционалност (например, цвят, фазово разделяне,**

→ **ресуспендируемост, твърдост, доставяне на дозата при задействане)**

→ **не отговаря на съответно рН**

→ **4. При твърди дозирани форми- не отговарят на допустимите норми за разтваряне на 12 единични дози.**

**Интервали за вземане на проби**  
***Методи за оценка 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**

**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)  $\Rightarrow$  разпадни продукти

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

-  $d[D]/dt = k_2 [D] \cdot [W]$   $\Rightarrow$  реакция от 2-ри порядък

Ако  $[W] = \text{const}$  (55.5 Mol); 1000 g / 18 = 55.5)

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

$k_1 = k_2 \cdot [H_2O]$   $\Rightarrow$  псевдо 1-ви порядък

Ако  $[D] = \text{const}$  (суспензия)

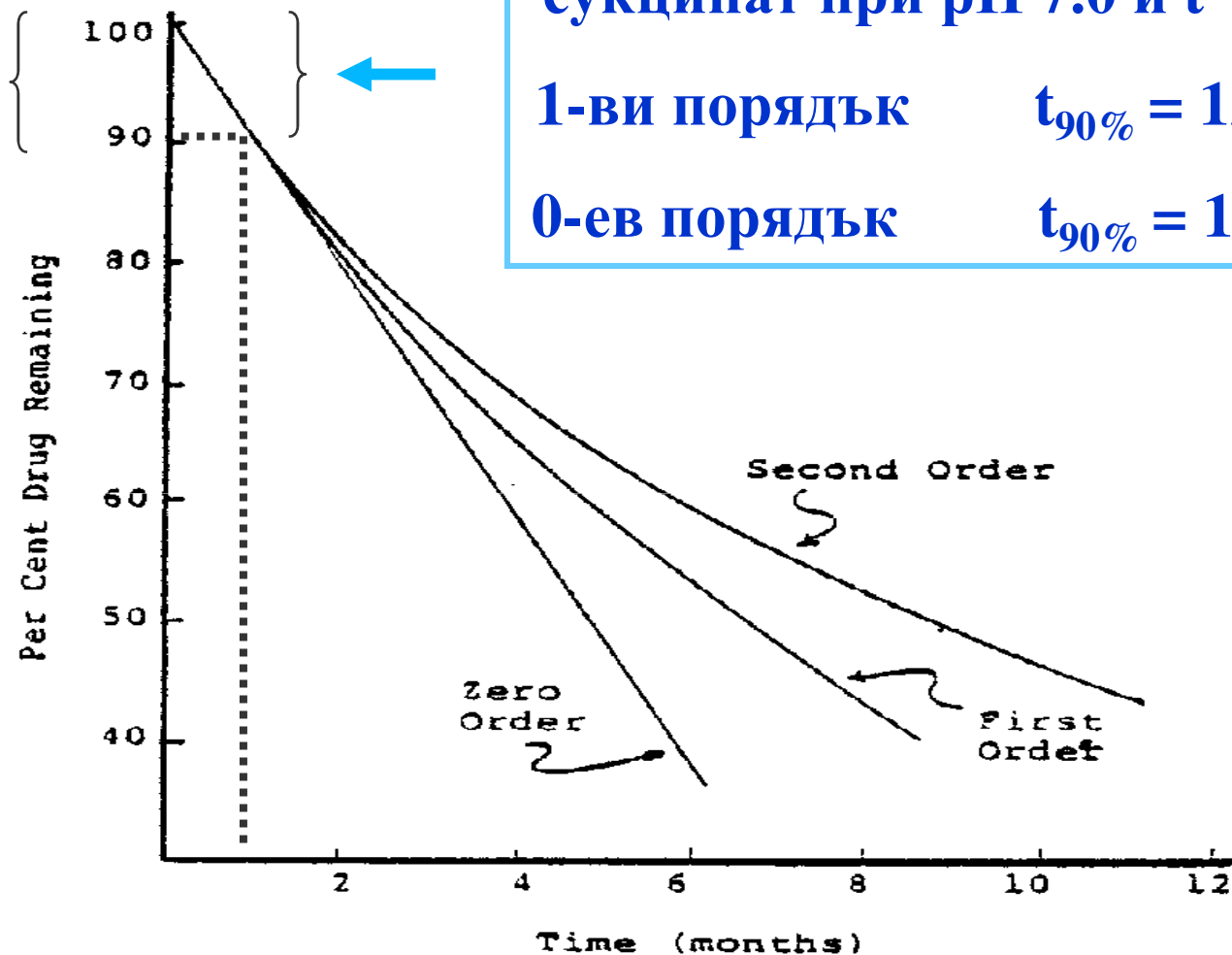
$$-d[D]/dt = k_0$$

$k_0 = k_1 \cdot [D] = k_2 \cdot [D] \cdot [W]$   $\Rightarrow$  псевдо нулев порядък

Пример : Хидролиза на  
хидрокортизон натриев  
сукцинат при рН 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



Arithmetic plots for zero, first and second order reactions.

**Зависимост на скоростта на разпадната  
реакция от температурата**

*Уравнение на Arrhenius*

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

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

## Прогнозиране срок на годност - методи

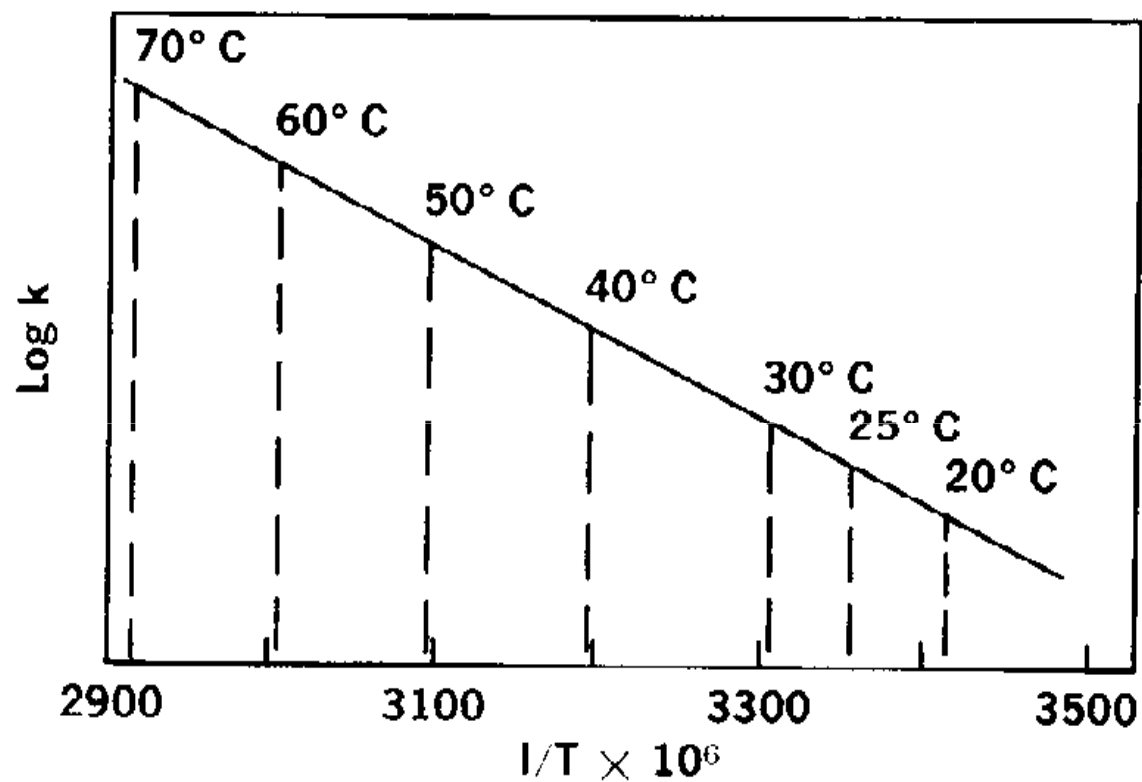
1. Графична екстраполация за съответната температура на съхранение

2. При използване на уравнението:

$$\log \frac{k_2}{k_1} = \frac{Ea.(T_2 - T_1)}{2.303..R.T_1.T_2}$$

3. Приблизителен метод с Q10 \_

(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 )



Предсказване срок на годност при 20 и 25°C чрез екстраполация на графичната 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**

**Температура, която ако се поддържа за определен период от време, предоставя същото термично предизвикателство към ЛВ или ЛЦ, което би се изпитало в един ред от по-високи и по-ниски температури за дефиниран период от време.**

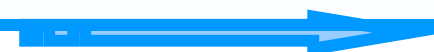
**Средната кинетична температура е по-висока от средно аритметичната температура за даден период от време и се пресмята с помощта на ур.на Арениус.**

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.

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.</b> <b>Средиземноморс-</b> <b>ка, 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

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

## *Оценка на химичната стабилност*

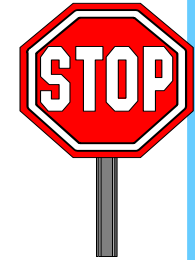
**10% или 5% разпадни продукти**



**токсични продукти**



**нарушена БН?**



(Допустимо ли е настъпилото фоторазграждане?)

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

## *Оценка на физичната стабилност*

**външен вид** - професионален, елегантен, свеж

**еднородност на дозата** - при ЛФ за многократно дозиране

**наличност на ЛВ след прилаганер**, функционалност на опаковката -  
аерозоли



***Оценка на микробиологичната стабилност***

**Стерилност** - за стерилни ЛФ и офталмологични ЛФ-и

**Микробно число и отсъствие на *Escherichia coli***

**Концентрация на консерванта и др.**

**In – use stability testing of Human medicinal products, EMEA, March, 2001**

*Цел на изследванията* - да се определи периода от време, през който един лекарствен продукт за многократно дозиране запазва своето качество съгласно одобрената спецификация, след отваряне на опаковката и необходимостта (или не) от посочване на допълнителни условия на съхранение

Изпитванията се отнасят само за лекарствени продукти за многократно дозиране, които след отваряне на опаковката, крият риск от вторично микробиологично замърсяване, пролиферация и/или физикохимично разграждане