

Стабилност и стабилизиране

Св.Богданова, дфн
Професор по Технология на
лекарствата и биофармация
Фармацевтичен Факултет, МУ, София
уч.2009/2010 год.

К. Thoma, 1998, Sofia

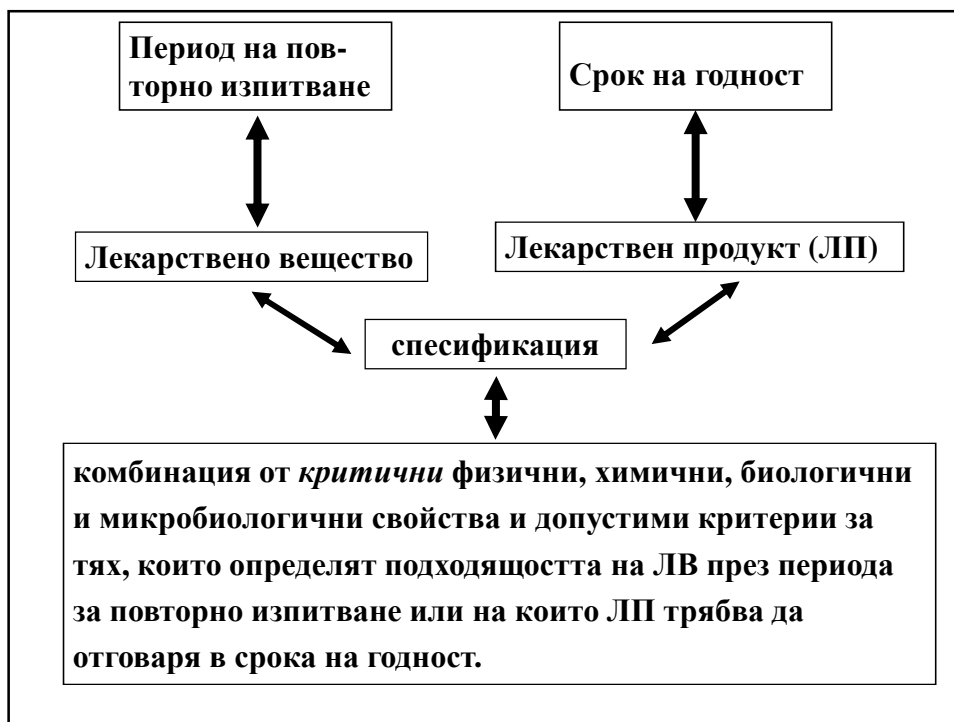
“ Стабилността на лекарствата и днес и в бъдеще е задължение, отговорност за фармацевта, във всяка една държава, какъвто и пост да заема в науката или практиката”

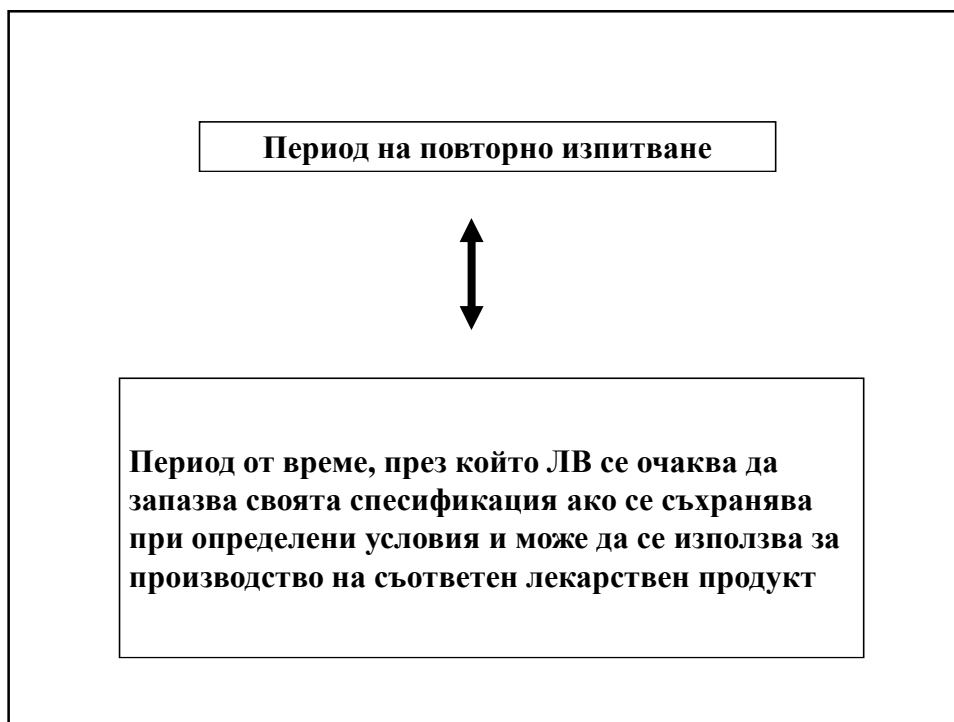
...”Съхраняването на лекарствата при съответни, изискуеми условия на околната среда често може да се окаже също толкова важно и решаващо както създаването на стабилна лекарствена форма...”

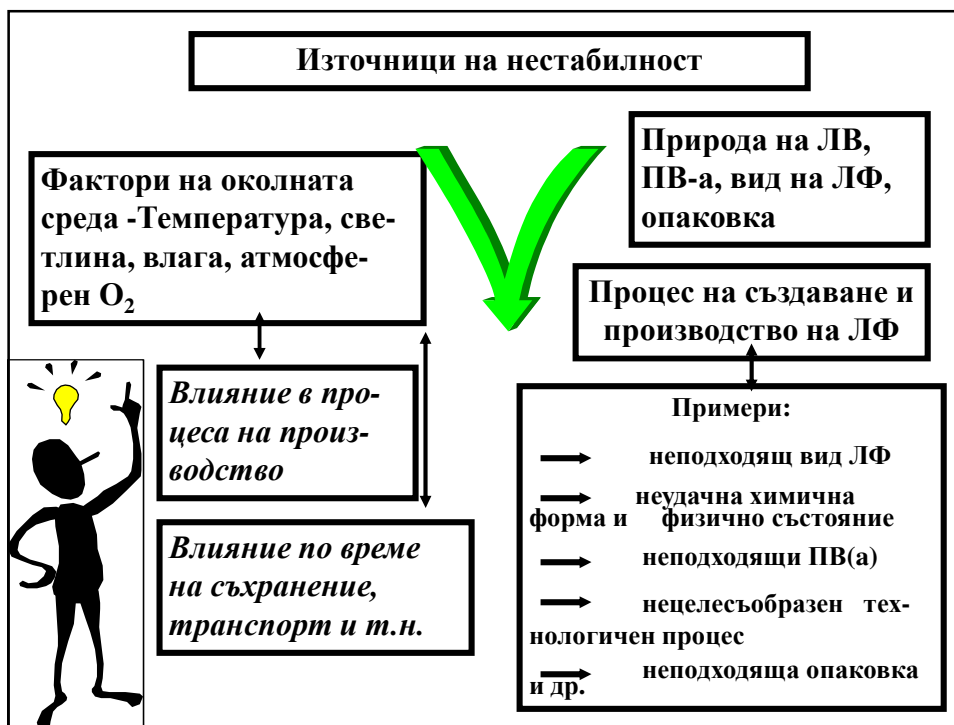


Стабилност - дефиниция

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.





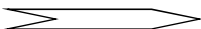


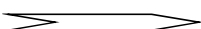
Пример:

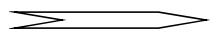
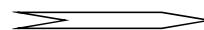
**Влияние на температурата върху стабилността на
лекарствени продукти - капки за очи при аптечни
условия (Thoma, Marschall)**

Хлорамфеникол - капки за очи (DAC)

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

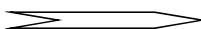
20°C  след 8 месеца

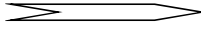
25°C  след 4 месеца

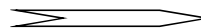


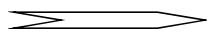
Епинефрин - капки за очи (DAC)

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

при 20°C  6.4%

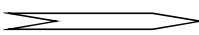
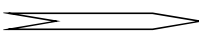
при 25°C  14.9%

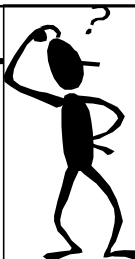
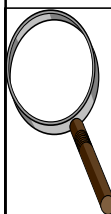




Индометацин - капки за очи (FNA)

След съхранение 1 месец концентрацията на активното ЛВ намалява при:

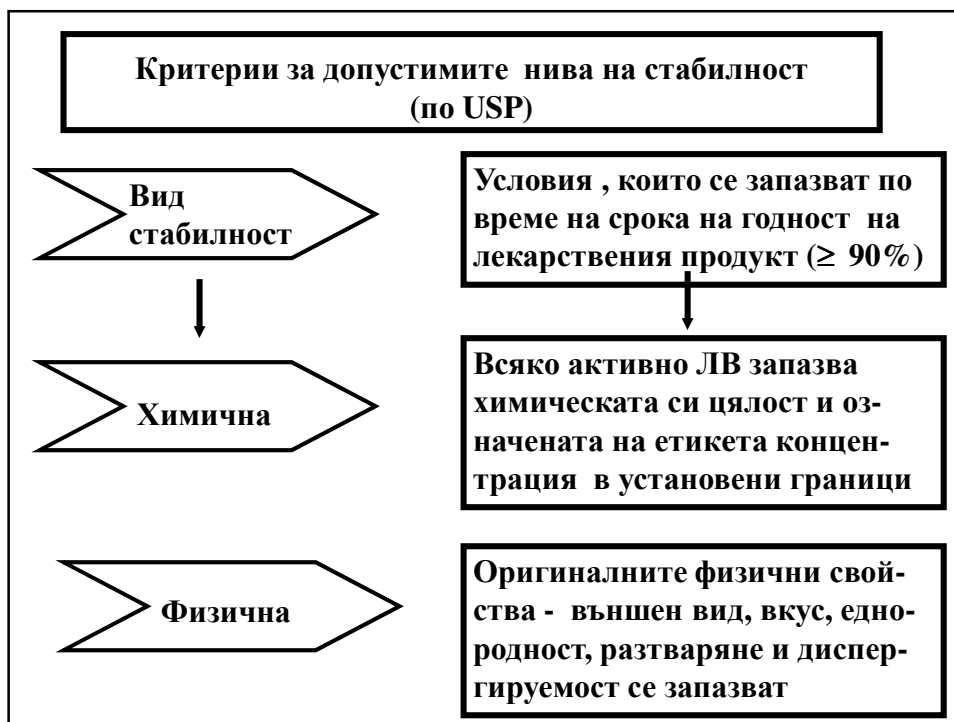
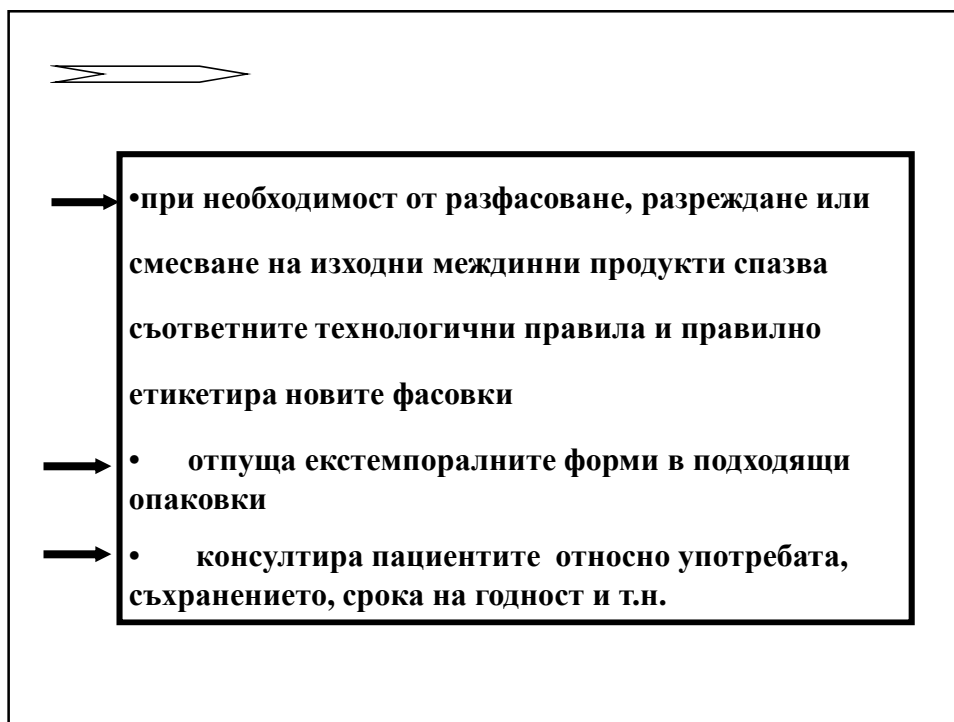
20°C		15%
25°C		28%

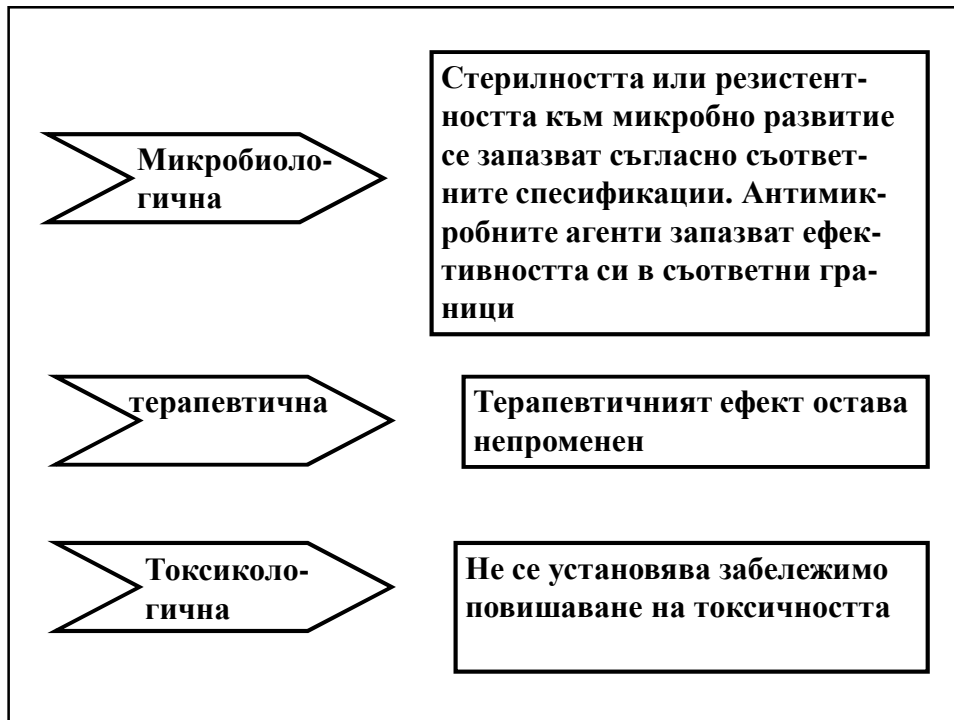


Отговорност и задължение на фармацевта е да проследява и осигурява стабилността на лекарствените продукти -

как???

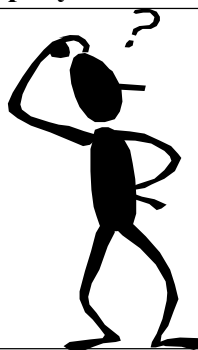
- • Следи срока на годност на продуктите и ги отпуска съобразно времето на доставянето им
- • съхранява лекарствените продукти при условия посочени в съответна фармакопейна монография и/или съгласно указанията върху етикета
- • проследява ежедневно дали настъпват видими промени в качеството на лекарствата



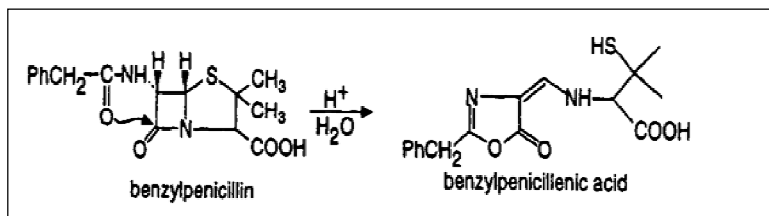


Химична стабилност (нестабилност)

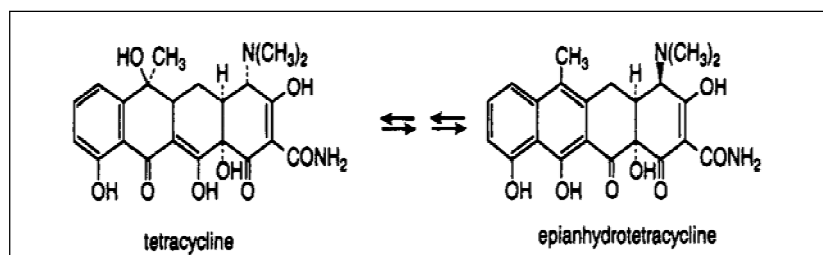
**Защо е необходимо определяне вида и
количеството на разпадните
продукти ?**




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

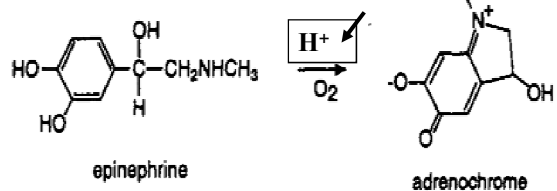


Пеницилините в кисела среда се разграждат до пенициленови киселини, които са отговорни за алергични реакции.



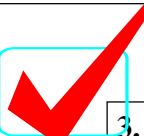
Дехидратация и епимеризация на тетрациклин, образуване на епианхидротетрациклин – отговорен за синдрома на Fanconi (проксимална ренална ацидоза при деца).

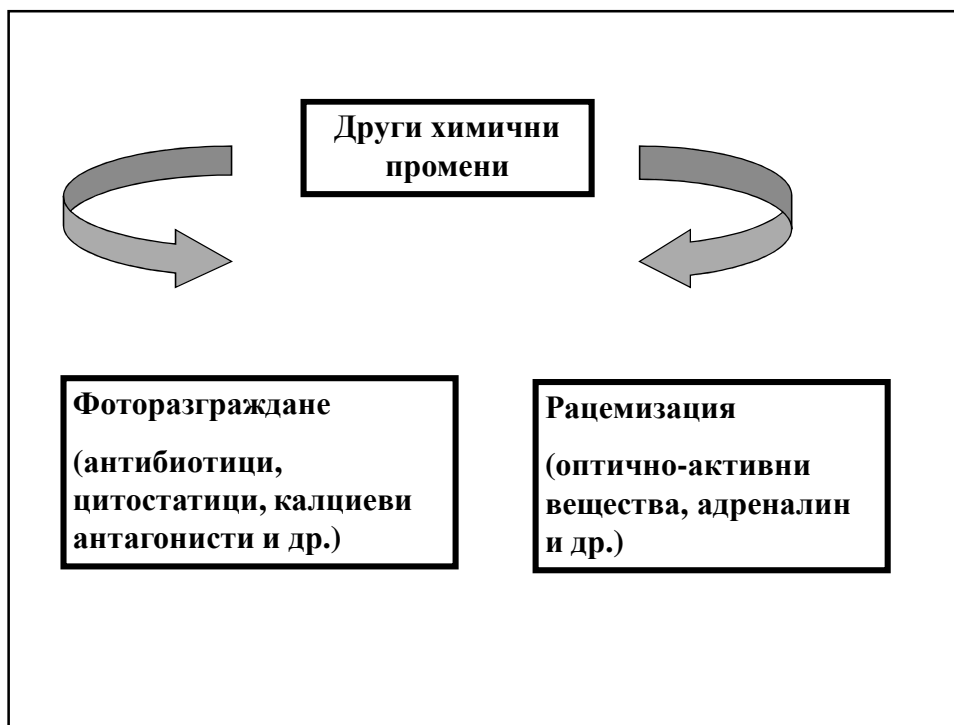
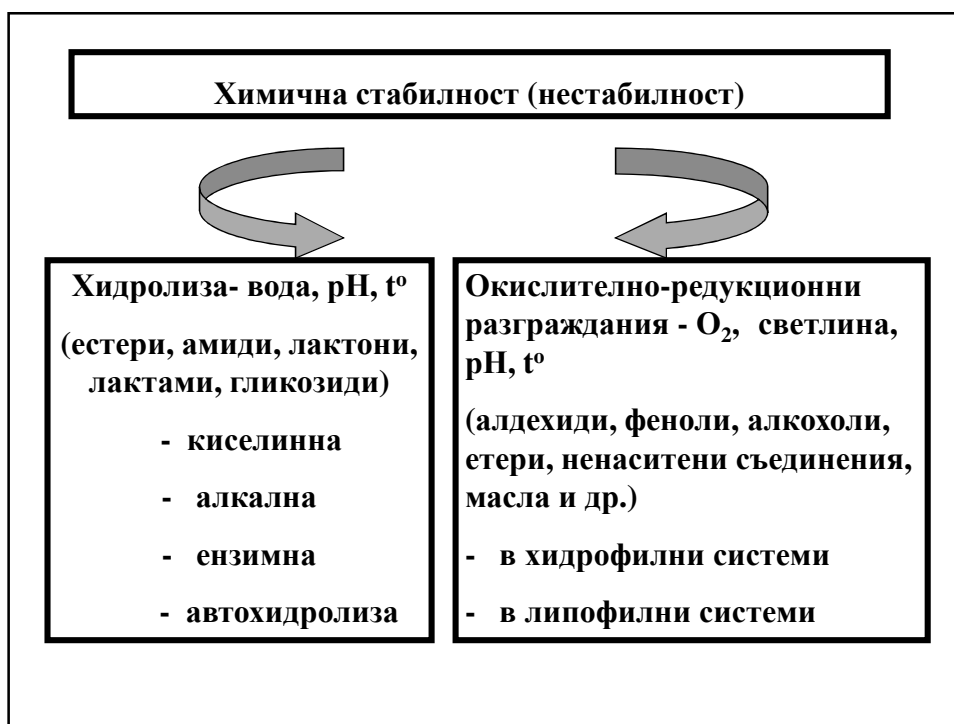
 2. Химичното разграждане може да доведе до промяна във външния вид и органолептичните свойства – цвят, мириз.

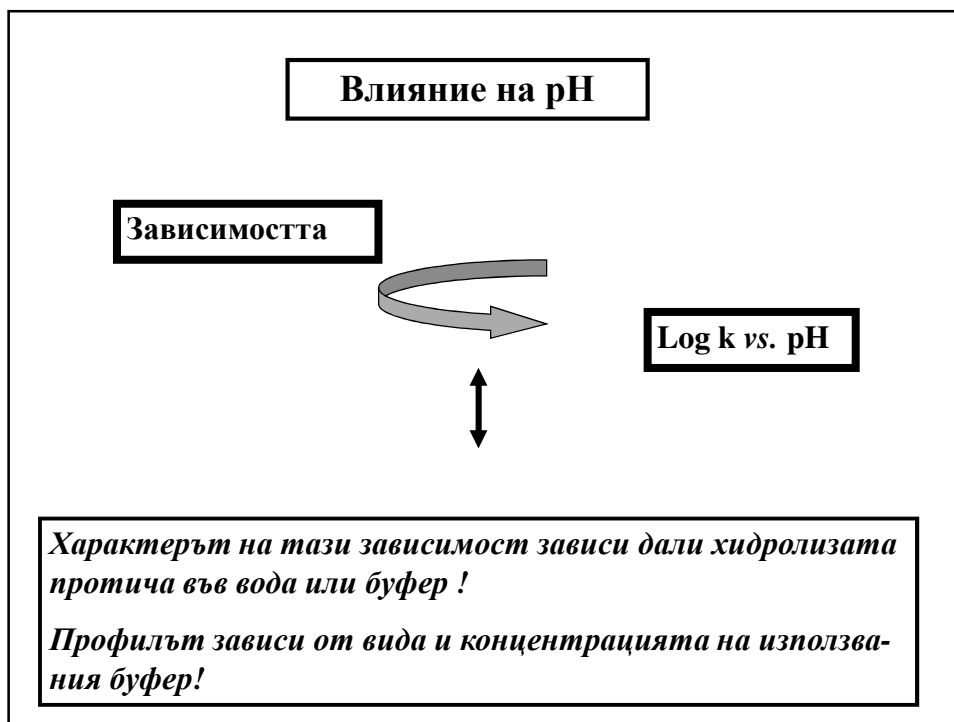
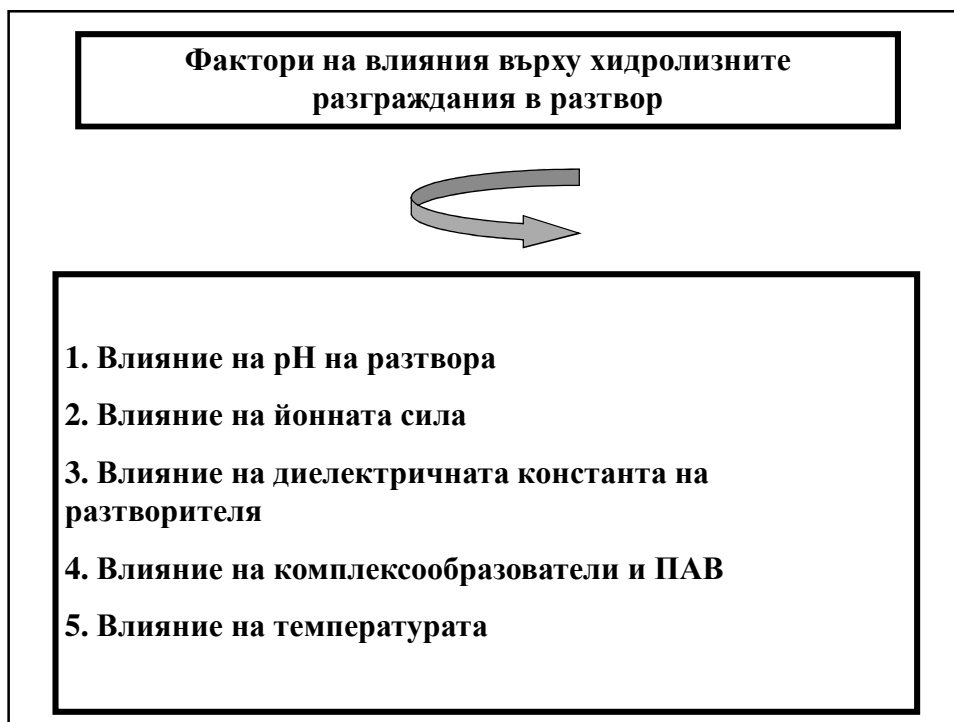


epinephrine adrenochrome

Епинефрин се окислява в разтвор до адренохром, който е цветно съединение и неактивен

 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.





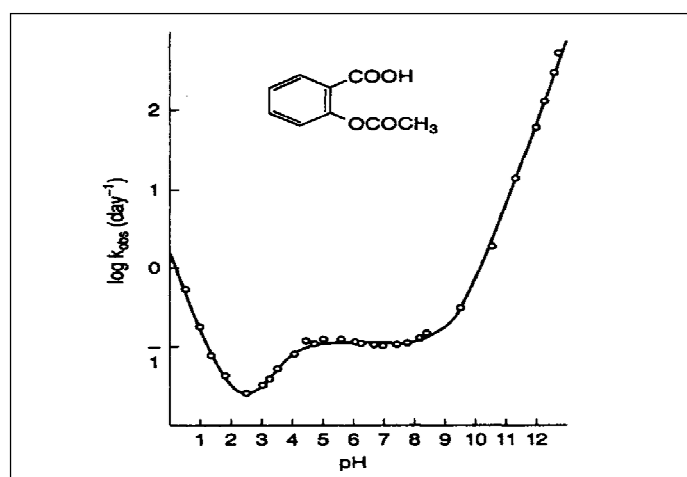
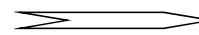
Видове хидролизни процеси

1. Специфична киселинно-основна катализа

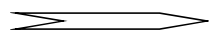
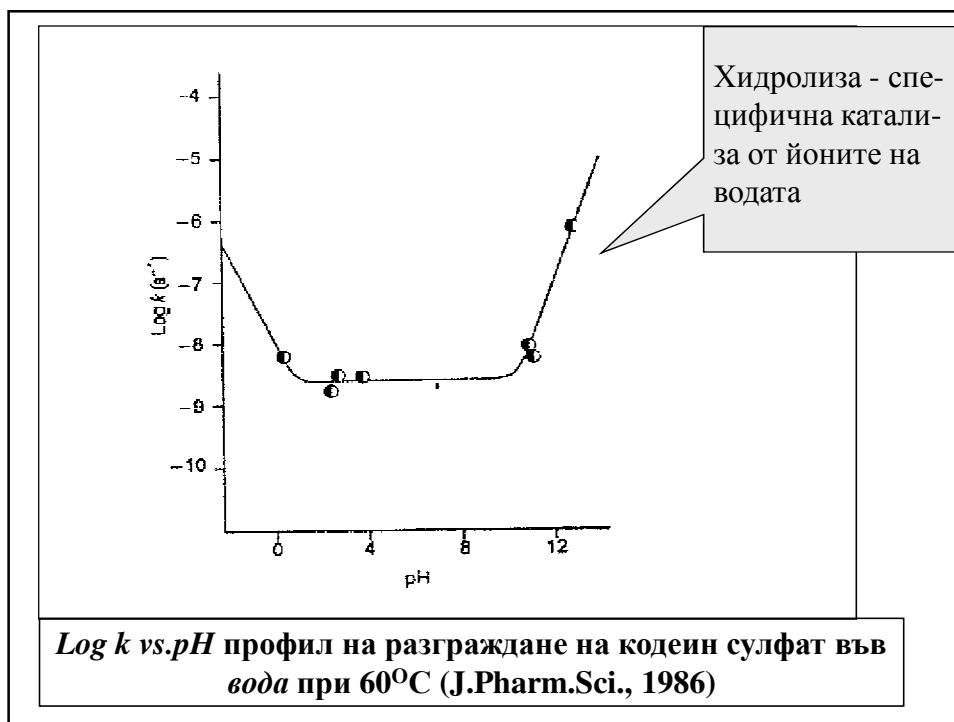
Катализаторът и реагентът са разтворени в една фаза, оптимално рН за най-висока стабилност
2 типа киселинно основна катализа

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



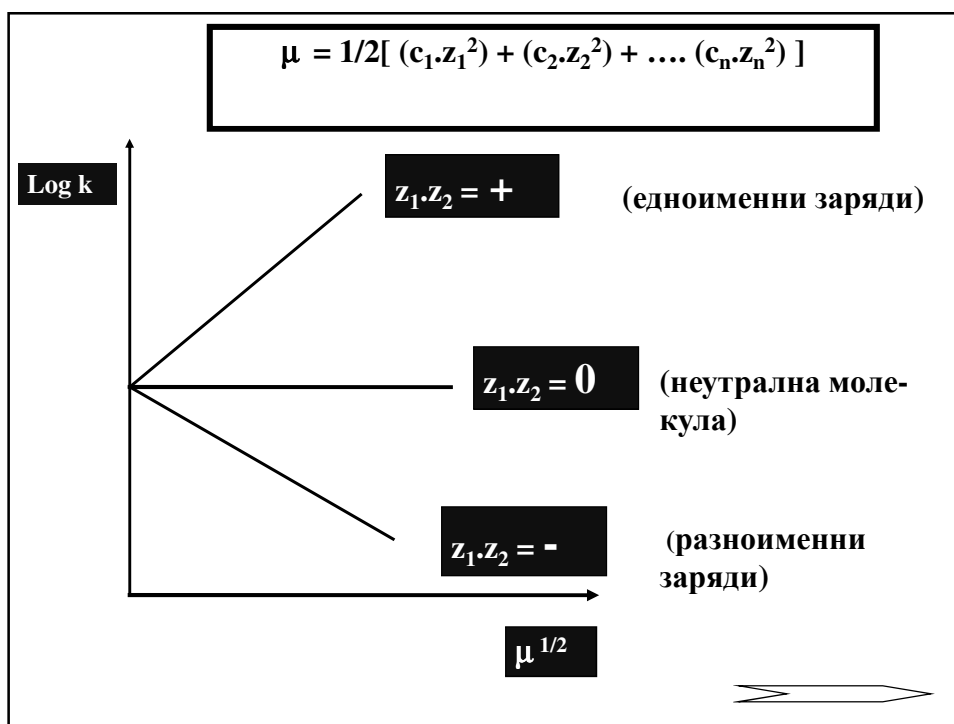
Кодеин сулфат във воден разтвор остава стабилен в широк pH интервал и е много нестабилен в присъствие на силни киселини и основи

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

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

Скорост на хидролизно разграждане - влияние на ϵ и μ		
Тип на реакцията	повишаване на ϵ	повишаване на μ
Дипол-дипол - полярен продукт	нараства	-
Йон – йон - едноименни - разноименни	нараства намалява	нараства намалява
Йон – неутрална молекула	намалява	намалява

Влияние на йонната сила

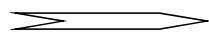
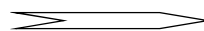


Влияние на ПАВ върху хидролизни разграждания

**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 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^3) привидната скорост на H^+
катализирана хидролиза, нараства около 2
пъти.**

**Скоростта на хидролиза във във воден
разтвор или в разтвор катализиран от OH^-
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 или суспензии...**

Окислително-редукционни разграждания

Окислително-редукционни разграждания – фактори на влияние - O², светлина, рН, t°

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 –
верижен радикалов водещ до образуване на прекиси**

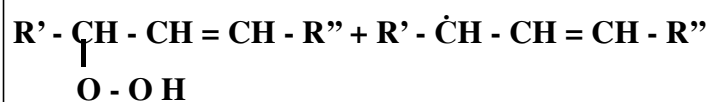
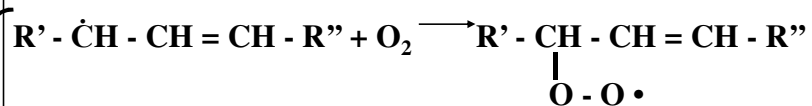
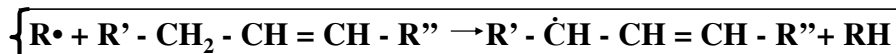
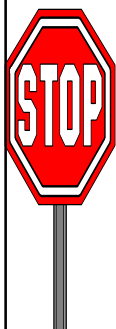


Схема на окисление по радикалов механизъм -

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 нечиствания, 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.

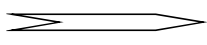
◆ Антиоксиданти се използват само при наложена необходимост и когато производственият процес е оптимизиран така, че потенциалът за протичане на окисление е минимизиран.

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 редокси 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

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


Антиоксиданти за хидрофилни лекарствени форми -

Неорганични съединения - примери

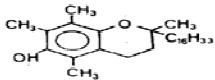
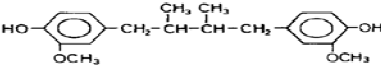
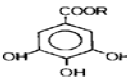
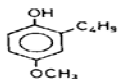
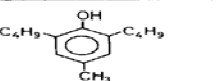
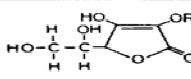
Натриев бисулфит	NaHSO_3	0.05 - 0.15%
Натриев пиросулфит	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$	0.05 - 0.15%
$\text{SO}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$	$2\text{e}^- + 3\text{H}^+ + \text{HSO}_4^-$	$(E_0 + 0.12\text{V})$
Натриев формалдехидсулфоксилат (Ронгалит)		0.075 - 0.6%



Органични съединения - примери

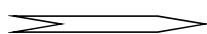
2

Аскорбинова киселина (E_0 0.04V) ; pH 7.0, 30°C	$\begin{array}{c} \xrightarrow{-2\text{H}} \\ \xleftarrow{+2\text{H}} \end{array}$	0.01 - 0.005%
Цистеин (E_0 0.14 V); pH 7.0, 25°C	$\begin{array}{c} \xrightarrow{-2\text{H}} \\ \xleftarrow{+2\text{H}} \end{array}$	0.01%

Антиоксидант	Структура	концентрация
Токоферолы*		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 %

Антиокислители за липофилни вещества и системи

2



Синергисти

Концентрация

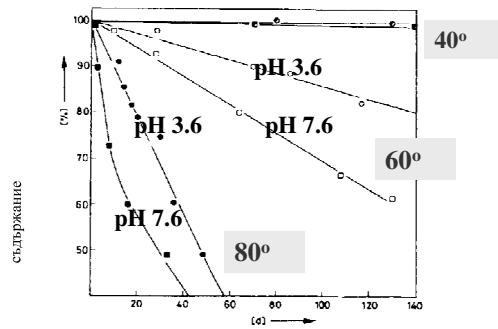


Аскорбинова киселина	0.01 - 0.05 %
Лимонена киселина	0.005 - 0.01 %
Фосфорна киселина	0.005 - 0.01 %
винена киселина	0.01 - 0.02 %

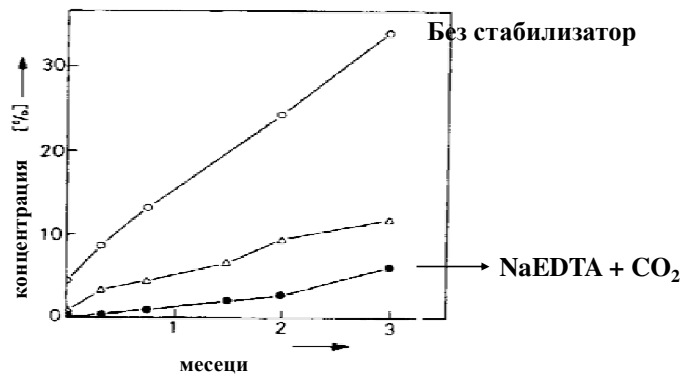
**Окислително разграждане - подходи за
стабилизиране**

Примери - литературни данни

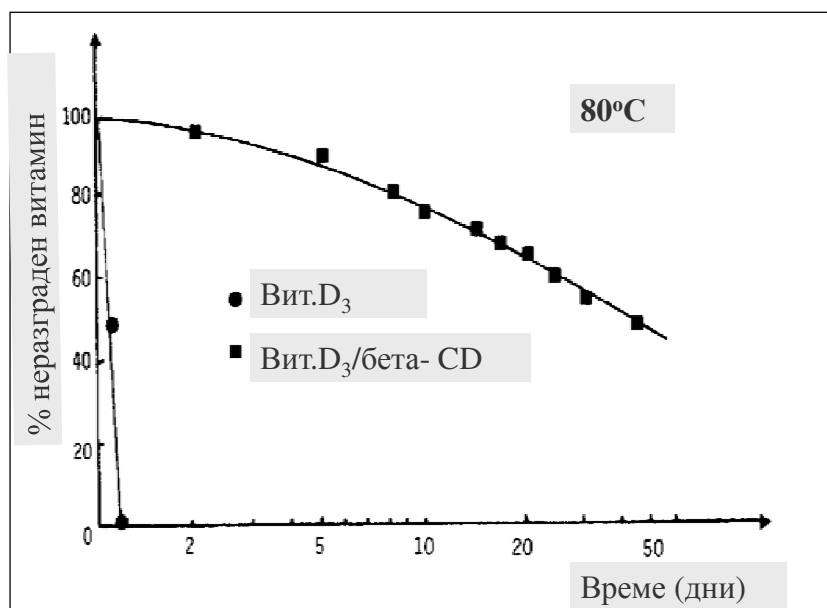
- 1. Постигане на определено рН на средата.**
- 2. Включване на подходящ антиоксидант най-често със синергист свързващ метални йони**
- 3. Замяна на въздушната атмосфера с някакъв газ - азот, хелий, въглероден диоксид**
- 4. Защитна спрямо светлина и въздух опаковка**
- 5. Потенциална защитна роля на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



Окислително разграждане на аскорбин в разтвор ($c_0 = 0.009M$). Влияние на pH и температура



Стабилизиране на 10%-ни разтвори на аскорбинова киселина

Комплексообразване с циклодекстрини**Окислително разграждане на витамин D₃ при 80°C**

**Фоторазграждания -
примери - литературни данни**

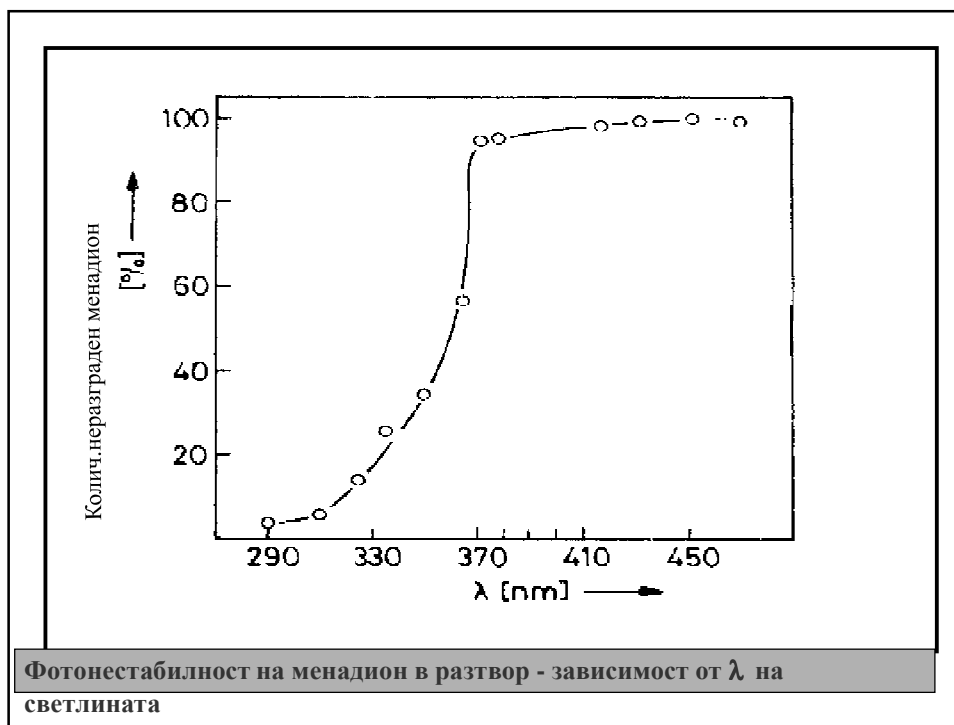
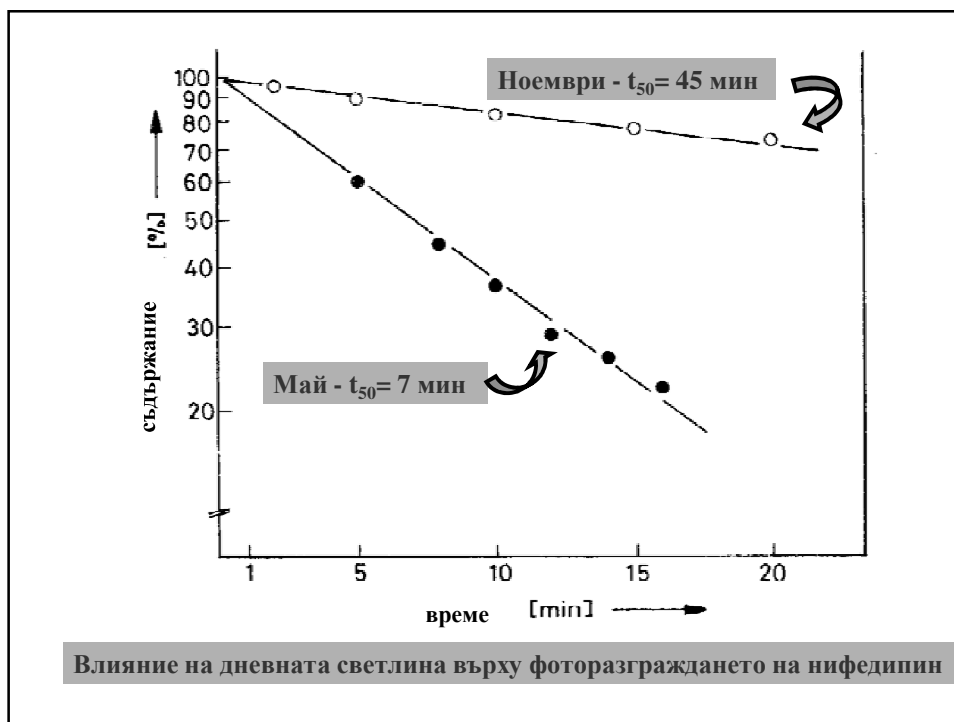
Фотохимични разграждания

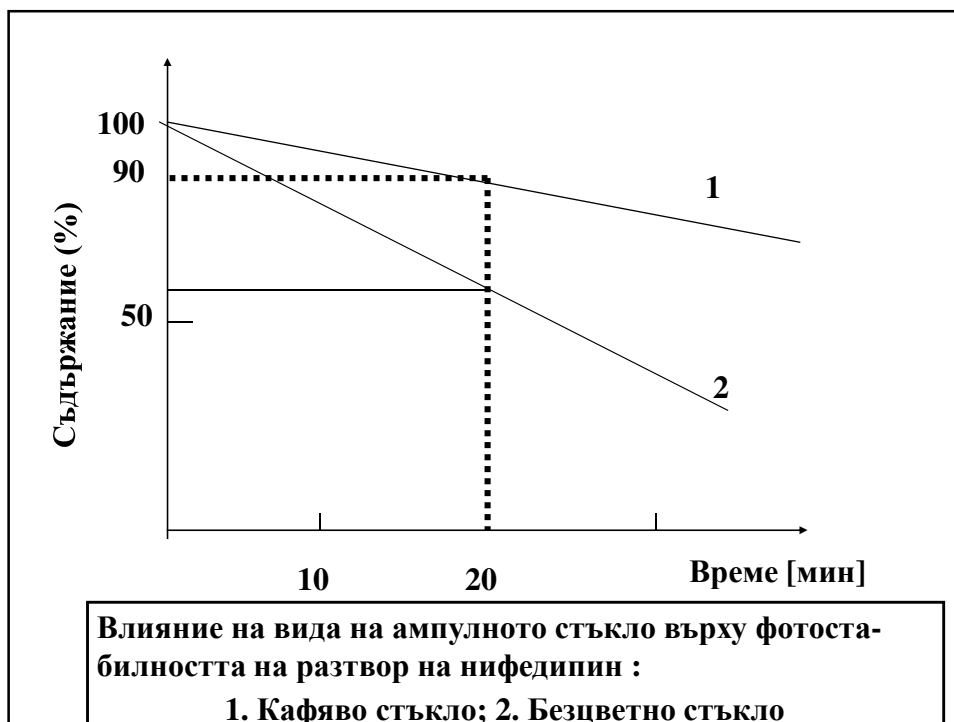
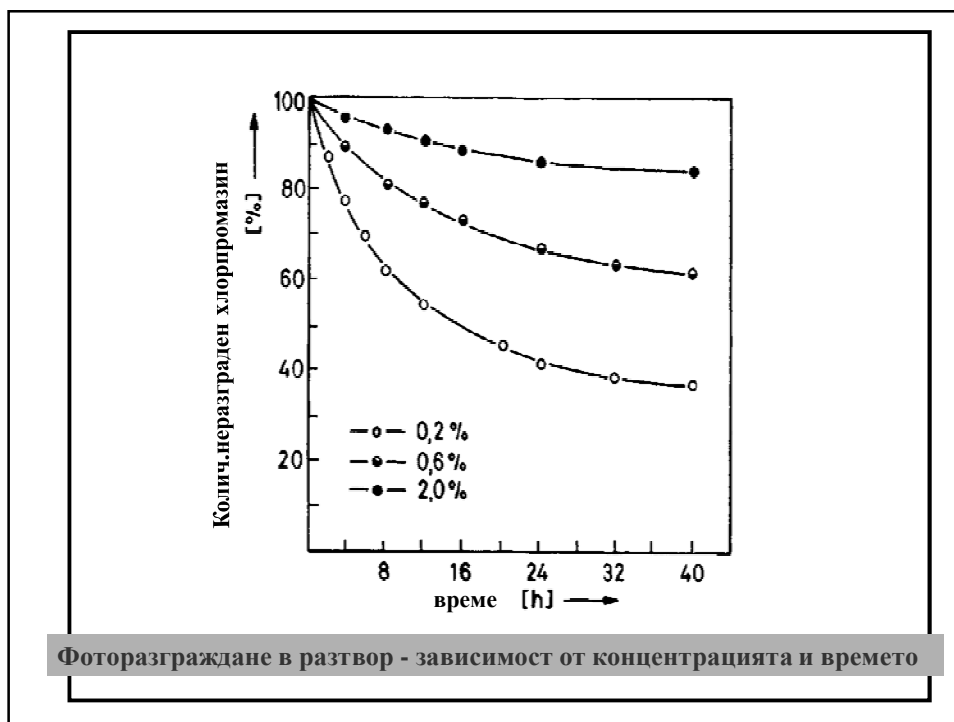
Предпоставки за протичане:

- при въздействие на лъчение (например, УВ, ИЧ лъчи), ЛВ абсорбира при определена λ (“фотосенситайзери”)
- 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:

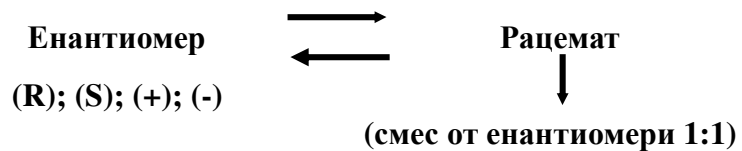
- свойствата на ЛВ и неговата ЛФ
- сила и продължителност на облъчването
- големина, форма, състав, цвят на използваната опаковка - например, жълто-зелените стъкла защитават от УВ, но не от ИЧ лъчи





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

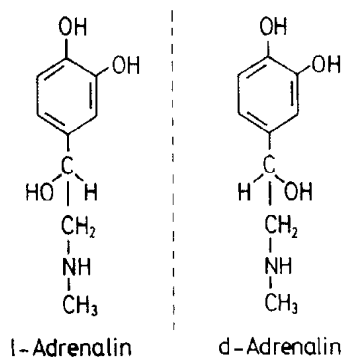
Реакция, при която 50% от едно оптично активно вещество се превръща в съответната му енантиоморфна форма. Обикновено е от 1-ви порядък.


Процесът зависи от заместителите при асиметричния 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



<p>Енантиомерите имат идентични</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ химична структура ■ физични и химични с-ва: <ul style="list-style-type: none"> молекулна маса разтворимост температура на топене <p>но различни</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ триизмерна конфигурация ■ оптично въртене ■ фармакокинетични и фармакодинамични свойства 	

<p style="text-align: center;">Фармакокинетични разлики в:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ клирънса ■ обема на разпределение ■ и съответно във времената на полуелиминиране ■ метаболизъм от различни ензими <p>Примери,</p> <p>БН на (R)-верапамил е двойно по-висока от тази на (S)-верапамил;</p> <p>Реналният клирънс на (R)-флуднесетин е около 4 пъти по-голям от този на (S)-енантиомера, поради по-високата скорост на ензимен метаболизъм.</p>
--

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.

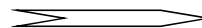
Реакции на полимеризация

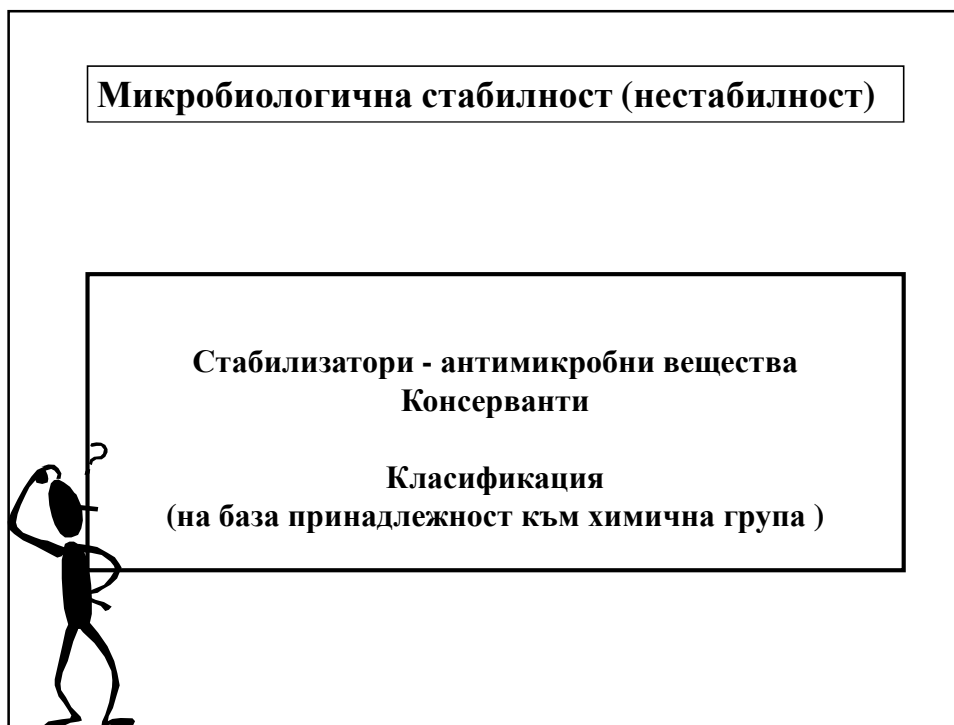
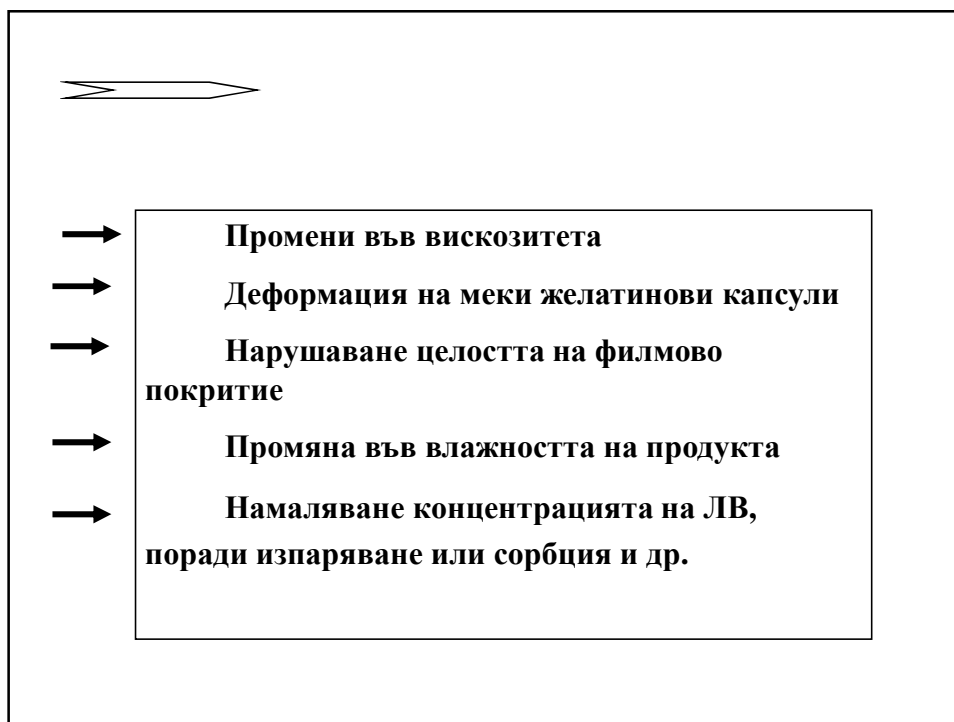
Примери:

- 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





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
Метилов 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 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 цитоплазмни ензими - например, денатурират и утаяват протеини (бензоена, борна к-на, Нg-ни съединения) или окисляват (хидролизират) клетъчни конституенти
●	- инхибират клетъчния метаболизъм
Консервантите са:	
↙	бактериостатици -- блокират растежа на микроорганизмите
↘	бактерициди -- убиват микроорганизмите

Примери

- **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 мирис 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 SiO₂, бенто-нит, въглен или с СМС) и/или с опаковката - сорбция, хемосорбция**
- **неподходящо рН - активни са незаредените молекули !!!- киселини, феноли**



4

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



**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:

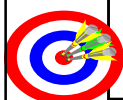
- природата и физикохимичните му свойства -
амфифилна структура с преобладаващи липофилни свойства, роля на заместител в молекулата, трудности при разтваряне в хидрофилни системи, значение на рН, възможни сорбционни и др. взаимодействия с ЛВ, ПВ или опаковка

- концентрацията му - минимална инхибираща концентрация

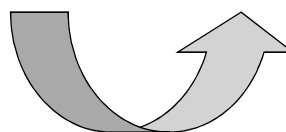
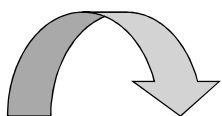
Или:

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)



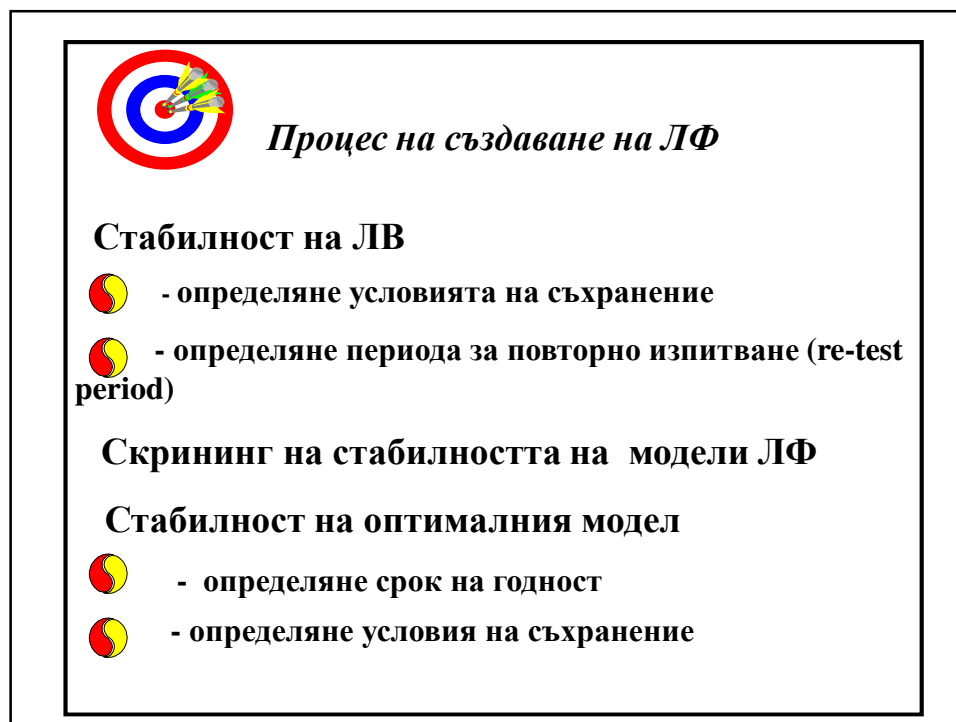
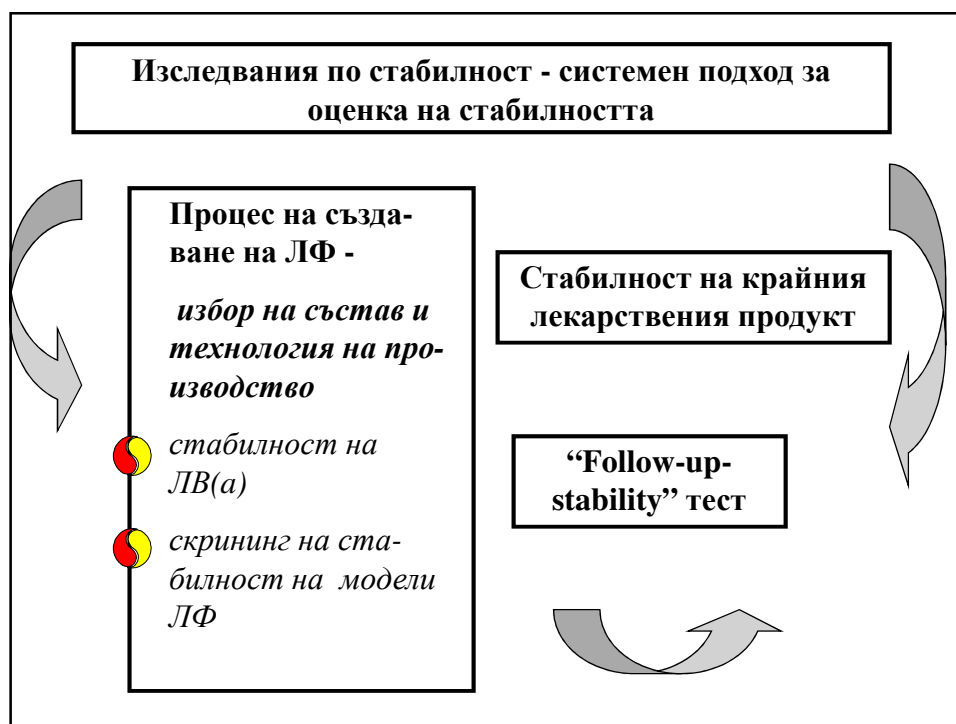
Или с други думи:


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.





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

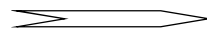
биологични

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

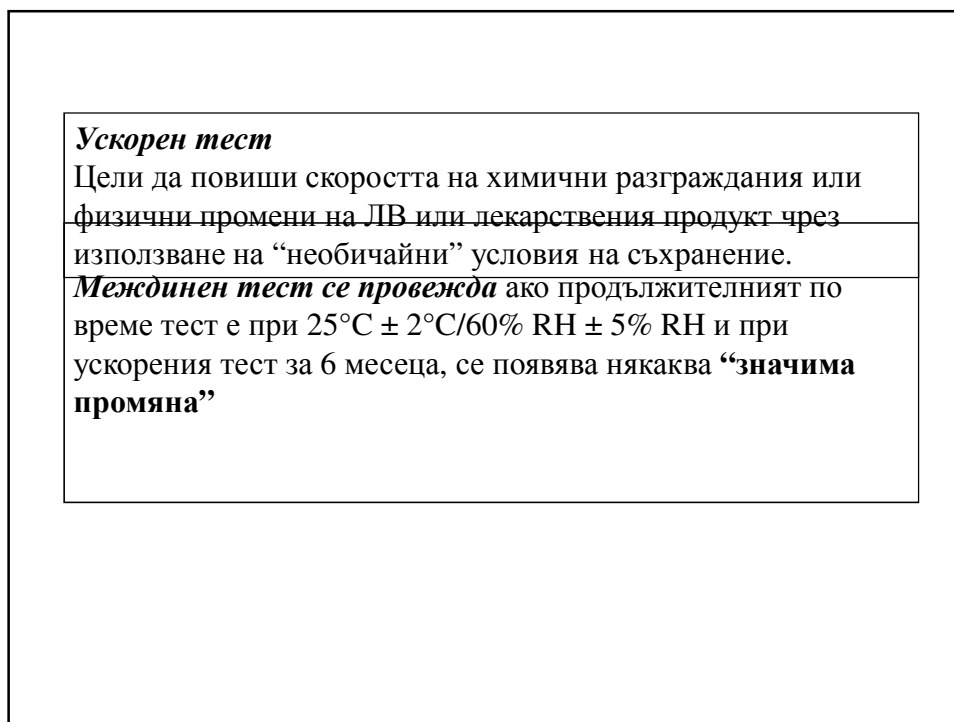
изпитване на функционалността - при доза доставящи системи, например



- избор на партиди не < от 3 първични партиди 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 непроницаеви или полупроницаеви 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**



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) + H₂O (W) \rightleftharpoons разпадни продукти

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

- d[D]/dt = k₂ [D] · [W] \rightleftharpoons реакция от 2-ри порядък

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

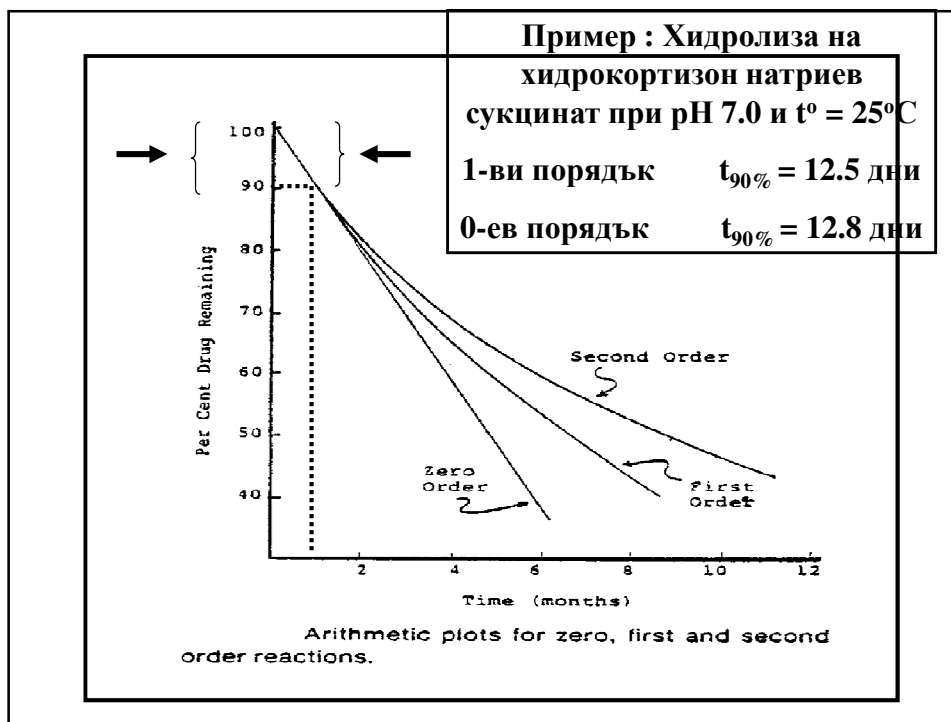
$$-d[D]/dt = k_1 \cdot D$$

k₁ = k₂ · [H₂O] \rightleftharpoons псевдо 1-ви порядък

Ако [D] = const (суспензия)

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

k₀ = k₁ · [D] = k₂ · [D] · [W] \rightleftharpoons псевдо нулев порядък



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

Уравнение на Arrhenius

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

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

Прогнозиране срок на годност - методи

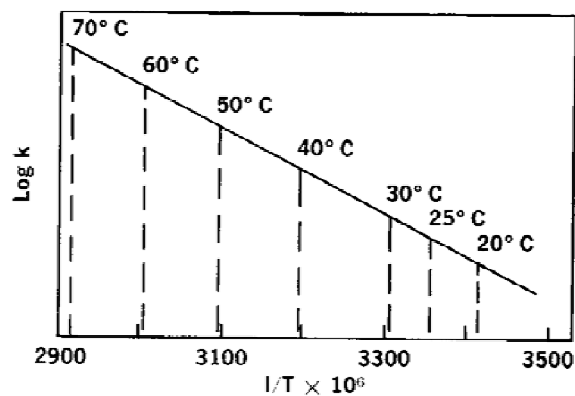
1. Графична екстраполация за съответната температура на съхранение

2. При използване на уравнението:

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

3. Приблизителен метод с Q10 _

(постулат на Van't Hoff - повишаване на то-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

Средна кинетична температура (МКТ) или (T_K)

Температура, която ако се поддържа за определен период от време, предоставя същото термично предизвикателство към ЛВ или ЛП, 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
I. Умерена Англия, Северна Европа, Канада, Русия	20.0	20.0	42	9.9	21	45	11.2
II. Средиземноморска, субтропична 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
III. Гореща, суха Иран, Ирак, Судан	26.4	27.9	35	11.9	30	35	15.0
IV. Гореща, влажна Бразилия, Гана, Индонезия, Ника- рагуа, 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?

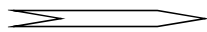
“бонификация” на концентрацията на витамини, антибиотици и др.)

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 *Escherihia 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