

Лекция № 6

**МЕТОДЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ПРОЦЕССОВ РАЗРУШЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
И СЫРЬЯ. ХИМИЧЕСКИЕ
РЕАКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ
ПРИ ХРАНЕНИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.
ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
НЕСОВМЕСТИМОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

План

1. Физические факторы, влияющие на стабильность лекарств.
2. Химические процессы, происходящие при хранении лекарств.
3. Условия получения, хранения и транспортировки лекарственных веществ.
4. Долгосрочные исследования стабильности лекарственных средств:
 - a. испытания методом «ускоренного старения»;
 - b. метод экстраполяции;
 - c. метод крайних вариантов;
 - d. матричный метод;
 - e. исследование влияния упаковки на стабильность лекарственного средства;
 - f. исследования стабильности лекарственных препаратов после восстановления или разведения;
 - g. стресс-исследования и фотостабильность.
5. Химические аспекты несовместимости лекарственных средств.

ПРОЦЕССЫ, ПРОИСХОДЯЩИЕ ПРИ ХРАНЕНИИ ЛЕКАРСТВ

В процессе хранения могут происходить как химические, так и физические изменения лекарственного вещества. При этом постепенно теряется фармакологическая активность или появляются примеси, изменяющие фармакологическую активность, что впоследствии устанавливается при контроле качества лекарственных веществ с использованием химических, физических и физико-химических методов

Физические факторы, влияющие на стабильность лекарств — это температура, свет и влажность.

Велико влияние **температурного режима** на стабильность лекарственных веществ, так как с **повышением** температуры повышается скорость химической реакции и ускоряется разложение лекарственного вещества. Эта взаимосвязь лежит в основе метода «ускоренного старения». Например: если температурный коэффициент равен 2, то скорость реакции при нагревании реагирующих веществ от 20 °С до 100 °С возрастает в 256 раз.

Пониженные температуры по-разному влияют на лекарственные средства. Например: ампульные растворы 40%-ой глюкозы, 25%-го раствора магния сульфата, 10%-го кальция хлорида сохраняют качества при температуре даже -43 °С. В то же время, иммуно-биологические препараты инкативируются при температуре ниже 0 °С, а растворы антибиотиков разрушаются в течение нескольких дней при температуре от 6 до 20 °С.

Воздействие света ускоряет процесс разложения лекарственных веществ. Сухие кристаллические вещества более устойчивы к свету, чем растворы. Фенолы, амины, сульфаниламиды изменяют окраску и форму кристаллов при хранении на свету.

Также есть лекарственные вещества, которые на свету сохраняются лучше, чем в темноте. Например, соли железа (II) стабильны и повышают устойчивость к свету других лекарственных веществ.

Влажность воздуха — это фактор активно снижающий стабильность лекарственных веществ. **Пониженная** влажность воздуха приводит к уменьшению содержания кристаллизационной воды, и как следствие к повышению концентрации препарата и изменению его физических свойств (формы кристаллов, растворимости).

Повышенная влажность воздуха влияет на физические свойства гигроскопичных лекарственных веществ (изменяются внешний вид, окраска, концентрация). Образующиеся продукты разложения снижают фармакологическую активность.

Химические процессы, происходящие при хранении лекарств, разнообразны и тесно связаны с физическими факторами.

Гидролиз — химический процесс, происходящий при хранении сложных эфиров, амидов, лактонов, лактамов, имидов, уретанов, уреидов. Некоторые из них

гидролизуются даже в **кристаллическом виде** при повышенной температуре и влажности воздуха. Следы солей металлов (например: меди, цинка, железа) в этом случае катализируют процесс.

На скорость гидролиза **растворов** лекарственных веществ значительно влияют растворители. Обычно растворителем служит вода, а в ней повышается возможность гидролиза. Но при использовании воды в сочетании с пропиленгликолем константа скорости гидролиза заметно снижается.

Константа скорости гидролиза зависит от pH раствора. Можно установить с помощью буферных растворов интервал значений pH среды, при котором константа скорости гидролиза имеет минимальную величину. Ингибируют процессы гидролиза также растворы хлористоводородной кислоты и растворы щелочи.

Константа зависит также от ионной силы раствора и диэлектрической постоянной. Поэтому в качестве стабилизатора используют натрия хлорид и другие соли.

Процесс гидролиза также ингибирует добавление поверхностно-активных веществ (ПАВ) — например, лаурилсульфат натрия. При этом в 10–20 раз повышается устойчивость ряда сложных эфиров.

Снижение скорости гидролиза позволяет увеличить срок годности растворов лекарственных веществ, особенно применяемых для инъекций.

Окисление — это процесс также вызывающий разложение лекарственных веществ. Некоторые вещества, например: фенолы, окисляются в кристаллическом состоянии. При растворении процесс окисления активируется.

Особенно легко окисляются вещества, проявляющие восстановительные свойства (альдегиды, гидразиды, производные фенотиазина). Признаками окисления являются изменения окраски или появление опалесценции.

Основным фактором, вызывающим окисление является кислород воздуха. Активизируют процесс окисления повышенная температура, влажность, ультрафиолетовое облучение. Примеси тяжелых металлов, например: железа, меди, свинца, никеля являются катализаторами окисления. Очень часто процессу окисления предшествует процесс гидролиза (например: сульфацил-натрия) или, наоборот, гидролиз следует за окислительным процессом (аскорбиновая кислота). Чтобы

избежать окисления:

- ▶ необходимо уменьшить влияние атмосферного кислорода;
- ▶ максимально удалить примеси, катализирующие процесс окисления;
- ▶ соблюдать условия упаковки и хранения.

Изомеризация лекарственных средств также может происходить при хранении. Образование рацематов является причиной снижения фармакологического действия лекарственных веществ, обладающих оптической активностью. Оптические изомеры отличаются друг от друга по фармакологической активности иногда в несколько раз. Например: I — изомер адреналина в 15–20 раз активнее d — изомера. В растворе адреналина постепенно происходит процесс

образования рацематов — смеси обоих изомеров и активность вещества заметно снижается.

Таким образом, для нестабильных лекарственных средств надо разрабатывать методы их стабилизации. Изучив механизм процесса разложения можно предложить пути стабилизации лекарственного вещества. Методы стабилизации можно разделить на три группы: физические (основанные на изолировании от влияния на стабильность внешних факторов), химические (основанные на введении в лекарственную форму веществ, предотвращающих или замедляющих химические процессы, приводящие к разложению) и антимикробные (соблюдение асептических условий приготовления лекарств, стерилизация, герметизация одноразовых стерильных доз, введение консервантов). Кроме того, такие лекарственные вещества хранят в запаянных ампулах, во флаконах, укупоренных под обкатку, во флаконах, укупоренных пробкой, залитой парафином.

Однако, например, гормоны, витамины, гликозиды, антибиотики нельзя стабилизировать. Малые дозы, в которых принимают эти препараты, в сочетании с непродолжительным сроком годности создают определенные трудности в их производстве, хранении и применении. Выход в том, чтобы в лекарственной форме создавать избыток этих веществ до 110–120%. При хранении фармакологическая активность снижается и концентрация снижается до 80–90%. Это называется избытком для производственных целей. Поэтому иногда в ГФ допускает пределы содержания 90–110% или 80–120% для некоторых антибиотиков и гормонов.

Условия получения, хранения и транспортировки значительно влияют на стабильность лекарственных веществ. **Соблюдение условий технологического процесса** обеспечивает нужную степень чистоты и стабильности конечного продукта. Важную роль играет чистота исходных продуктов синтеза, растворителей, техническое состояние аппаратуры, соблюдение требований регламента производства по очистке промежуточных продуктов синтеза, а также качество исходных веществ, используемых для получения лекарственных форм. Эти факторы могут вызвать побочные химические реакции, привести к образованию веществ, нарушающих стабильность лекарственного вещества.

Необходимо также четко соблюдать **условия кристаллизации**, чтобы не было изменения размеров кристаллов, степени их роста, оформления граней. Физические свойства кристаллов влияют на гигроскопичность, химическую активность, т.е. на стабильность лекарственного вещества. Природа растворителя и другие факторы влияют на процесс образования полиморфных форм. Они отличаются по своей стабильности. Например: нестабильные полиморфные формы сульфидов, барбитуратов отличаются более высокой химической активностью.

Воздействие механических сил (измельчение, прессование, ультразвуковая обработка) может отрицательно повлиять на лекарственное вещество. Может нарушиться структура лекарственного вещества, произойти разрыв химических

связей и соответственно изменение реакционной способности. Особенно чувствительны к механическим воздействиям кристаллические вещества. Они образуют полиморфные модификации или происходят их взаимные превращения (например, барбитураты, стрептоцид, левомицетин). При механическом измельчении часто происходит гидролиз например, сложных эфиров.

На стабильность влияет и **упаковка**, ее химический состав и свойства упаковочного материала. Сначала изучают стабильность упаковочного материала, а затем стабильность лекарственного вещества, помещенного в эту упаковку. Важную роль играет не только стабильность упаковочного материала, но и его способность предохранять лекарство от факторов внешней среды. Упаковочным материалом может служить стекло, металлы, полимеры, резина. Каждое из этих веществ характеризуется целым рядом свойств.

Важная роль при обеспечении стабильности лекарственных веществ принадлежит **условиям хранения**. В ФС даны общие указания по хранению лекарственных веществ обычно они отражают влияние определенного фактора или группы факторов. Например, если надо сохранить вещество от кислорода воздуха и влаги, то НД рекомендует хорошо закупоренную тару или склянки с притертыми пробками. Если сохраняют от света, то рекомендуется хранить в защищенном от света месте или в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла. Для некоторых веществ оговаривается температурный режим хранения. Например, тетрациклины хранят при комнатной температуре, а никотин — не выше 20 °С, тиофосфамид — не выше 10 °С.

Условия хранения витаминов предусматривают возможное влияние температуры, света, окислителей, катализаторов. Например, ретинола ацетат хранят в запаянных ампулах темного стекла, при температуре не выше +5 °С.

Условия хранения различных групп лекарственных веществ в зависимости от их свойств и воздействия различных факторов внешней среды утверждены требованиями Государственной Фармакопеи ОФС.1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств» и Приказом МЗиСР РФ от 23 августа 2010 г. № 706н «Об утверждении правил хранения лекарственных средств». В соответствии с которыми лекарственные средства делятся на:

- ▶ требующие защиты от света (нитриты, фенолы, антибиотики, эфирные масла);
- ▶ от воздействия влаги (соли азотной, фосфорной, уксусной кислот, алкалоиды, гликозиды, антибиотики);
- ▶ от улетучивания (йод, йодоформ, камфара, ментол, хлоралгидрат, этиловый спирт, аммиак);
- ▶ от повышения и понижения температуры (витамины, гормоны, антибиотики, инсулин);
- ▶ от газов, содержащихся в окружающей среде (фенолы, ферменты, вещества с неопределенными связями);

- ▶ хранение пахучих, красящих и дезинфицирующих веществ;
- ▶ хранение огнеопасных, взрывоопасных и легковоспламеняющихся веществ.

Транспортировка также должна проводиться с учетом возможного влияния факторов внешней среды на стабильность лекарства. Транспортирование лекарственных веществ особенно по железной дороге и морским или речным транспортом связано с воздействием низких или высоких температур. В паровозных трюмах в условиях тропического климата температура может достигать 65 °С. В НД пока еще не нашли отражение условия хранения лекарственных средств в зависимости от климатических условий.

Процесс хранения лекарственных средств и лекарственного растительного сырья непосредственно связан с таким понятием как срок годности.

Срок годности лекарственного средства устанавливается экспериментально при хранении в течение определенного времени в условиях и упаковке, регламентируемых нормативной документацией, и по мере накопления данных он может быть изменен как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения (ОФС.1.1.0009.15).

В основу определения сроков годности положено изучение стабильности лекарственного средства с использованием химических и физико-химических методов анализа, указанных в общих фармакопейных статьях, а также, в случае необходимости, других специальных методов исследований, например, биологических методов анализа, фармакологических испытаний.

Срок годности лекарственных препаратов устанавливают независимо от сроков годности фармацевтических субстанций. Однако для лекарственных препаратов, произведенных путем фасовки фармацевтических субстанций, следует учитывать, что стабильность лекарственных препаратов может зависеть от остаточного срока годности используемой фармацевтической субстанции.

Также необходимо учитывать и оценивать влияние на стабильность лекарственных препаратов фактора длительного хранения нерасфасованной и промежуточной продукции до передачи с одного производственного участка на другой или на участок упаковки.

Первоначальный срок годности лекарственного средства, который, как правило, должен быть не менее двух лет, определяет производитель (разработчик) лекарственного средства при подготовке проекта нормативной документации.

После регистрации лекарственного средства и начала промышленного выпуска производитель (разработчик) обязан продолжить работы по изучению стабильности лекарственного средства с целью подтверждения или уточнения его срока годности.

Не рекомендуется устанавливать сроки годности более 5 лет, даже если результаты изучения стабильности позволяют это сделать.

Изменение сроков годности лекарственных средств или условий хранения утверждается в установленном порядке на основе данных, подтверждающих обоснованность заявленных изменений.

Начальной датой отсчета срока годности лекарственного средства является дата его производства (изготовления).

На основании изучения свойств лекарственного средства устанавливают оптимальные требования к первичной и вторичной упаковке и условиям хранения.

После установления оптимальных требований к первичной и вторичной упаковке и условиям хранения производитель (разработчик) лекарственного средства экспериментально определяет сроки годности лекарственного средства, осуществляя его хранение в рекомендованной упаковке и в указанных условиях с целью обнаружения скрытых факторов, которые могут повлиять на устойчивость лекарственного средства при хранении. Для этого от каждой из не менее чем трех серий образца лекарственного средства, специально произведенных по условиям лабораторного или опытно-промышленного регламента, отбирают и укупоривают часть из них в количестве, достаточном для исследования стабильности лекарственного средства.

При изучении стабильности лекарственных средств, расфасованных в крупногабаритную первичную упаковку (фляги, бутыли, железные бочки, жестяные барабаны, пакеты полимерные, мешки бумажные трех- и четырехслойные и т.д.), допускается использование аналогичной упаковки меньшей емкости, достаточной для моделирования условий оригинальной упаковки.

Перед началом испытания проводят анализ лекарственного средства по всем показателям, предусмотренным проектом нормативной документации. Испытания по показателям, которые не изменяются в процессе хранения, а также испытания по показателям, изменения которых в процессе хранения не происходят в сторону ухудшения качества лекарственного средства, допускается не включать в протоколы исследования стабильности лекарственного средства.

На основании полученных результатов производитель (разработчик), изучающий стабильность лекарственного средства, определяет срок годности с указанием вида упаковки, требуемых условий хранения и транспортирования и вносит эти данные в проект нормативной документации.

При исследовании стабильности лекарственного препарата одновременно с изучением стабильности действующего и вспомогательного веществ оценивают их совместимость.

Для некоторых лекарственных препаратов в таких лекарственных формах, как растворы, суспензии, эмульсии и др. при необходимости проводят исследования по изучению влияния на их стабильность отрицательных температур (циклы замораживания и оттаивания).

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Долгосрочные испытания должны проводиться в рекомендованной для данного лекарственного средства первичной и вторичной упаковке при постоянной верхней (наиболее высокой) температуре установленного режима хранения в течение всего предполагаемого срока годности.

В ряде случаев могут требоваться дополнительные испытания при нижней температуре установленного режима хранения (например, для мягких лекарственных форм, для которых возможны изменения их физико-химического состояния при пониженных температурах).

Образцы лекарственных средств, находящиеся на изучении их стабильности, подлежат проверке по показателям качества нормативной документации в следующие сроки:

- ▶ в течение первого года хранения — через каждые 3 месяца;
- ▶ в течение второго и третьего года хранения — через каждые 6 месяцев;
- ▶ после третьего года хранения — через каждые 12 месяцев.

Долгосрочные исследования стабильности лекарственных средств являются обязательным испытанием для установления их срока годности.

ИСПЫТАНИЯ МЕТОДОМ «УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ»

Метод «ускоренного старения» преимущественно используется для определения сроков годности фармацевтических субстанций, представляющих собой вещества с установленным химическим строением, и лекарственных препаратов, содержащих эти вещества в качестве действующих.

Срок годности, установленный с помощью метода «ускоренного старения», не должен превышать трех лет, для антибиотиков, полученных микробиологическим или полусинтетическим путем, и их лекарственных форм — двух лет. Метод не применим для увеличения ранее установленного срока годности лекарственного средства на период свыше трех лет.

Метод «ускоренного старения» заключается в выдерживании испытуемого лекарственного средства при температурах, превышающих температуру его хранения. При повышенных температурах, как правило, ускоряются протекающие в лекарственных средствах физико-химические процессы, приводящие со временем к нежелательным изменениям качества. Таким образом, при повышенной температуре промежуток времени, в течение которого контролируемые показатели качества лекарственного средства сохраняются в допустимых пределах (экспериментальный срок годности), искусственно сокращается в сравнении со сроком

годности при температуре хранения. Это позволяет значительно сократить время, необходимое для установления срока годности.

По результатам, полученным в процессе «ускоренного старения» лекарственного средства, можно решить также обратную задачу, т.е. установить температуру хранения, обеспечивающую какой-либо заданный срок годности.

Срок годности C при температуре хранения t_{xp} связан с экспериментальным сроком годности C_{Σ} при повышенной температуре экспериментального хранения t_{Σ} следующей зависимостью:

$$C = K \times C_{\Sigma}$$

где коэффициент соответствия $K = A^{\frac{t_{\Sigma} - t_{xp}}{10}}$

Температурный коэффициент скорости химической реакции A принят равным 2,5.

Приведенная зависимость основана на правиле Вант-Гоффа о 2–4-кратном росте скоростей химических реакций при увеличении температуры на 10 °С.

В отдельных случаях возможно использование экспериментально определенных уточненных значений коэффициента A , а также прогнозирования сроков годности на основании более строгих зависимостей, например уравнения Аррениуса.

В таблице 1 приведены значения коэффициентов соответствия K для различных значений разности температур экспериментального и обычного хранения при $A = 2,5$.

ТАБЛИЦА 1 – ЗНАЧЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТОВ СООТВЕТСТВИЯ K

$(t_{\Sigma} - t_{xp})^{\circ}\text{C}$	10	15	20	25	30	35
K	2,5	4,0	6,3	9,9	15,6	24,7

Для опытов по «ускоренному старению» лекарственных средств должны использоваться термостаты, термощкафы, климатические камеры или другие устройства, позволяющие автоматически поддерживать заданную температуру экспериментального хранения t_{Σ} в течение всего опыта с точностью $\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Наиболее высокая температура экспериментального хранения должна обеспечивать получение результатов, необходимых для оценки сроков годности в кратчайшие промежутки времени. Однако эта температура не должна превышать пределов, за которыми происходят изменения агрегатного состояния лекарственного средства или разрушение упаковочного материала.

Рекомендуются следующие предельные температуры экспериментального хранения:

- ▶ для индивидуальных веществ : + 60 °С;
- ▶ для таблеток, капсул, парентеральных растворов в стеклянной упаковке: + 60 °С;
- ▶ для мазей, линиментов и парентеральных растворов в полимерной упаковке: + 40 °С;
- ▶ для суппозиторий и аэрозолей: + 30 °С.

Воздействие света на испытуемые образцы должно быть исключено.

Не рекомендуется установление срока годности методом «ускоренного старения» для эмульсий.

Определение сроков годности методом «ускоренного старения» должно проводиться на не менее чем трех сериях лекарственного средства.

Рекомендуется проводить изучение стабильности лекарственных препаратов, приготовленных из разных серий фармацевтической субстанции.

Температура экспериментального хранения (t_3) должна превышать температуру хранения (t_{xp}) не менее, чем на десять градусов.

Наблюдение за качеством изучаемых образцов лекарственного средства должно проводиться по показателям, предусмотренным нормативной документацией с учетом общих положений настоящей статьи.

Показатели качества лекарственного средства в процессе «ускоренного старения» определяют через промежутки времени, эквивалентные шести месяцам хранения при условиях хранения, указанных в проекте нормативной документации.

Количество образцов лекарственного средства, предназначенных для экспериментального хранения, должно быть достаточным для проведения исследований, предусмотренных планом эксперимента.

Началом экспериментального хранения считается момент помещения лекарственного средства в термостатирующее устройство, а концом его — либо момент, когда истекает экспериментальный срок хранения, соответствующий не менее чем двухлетнему сроку годности, либо момент, когда показатели качества лекарственного средства перестают удовлетворять требованиям нормативной документации.

Сроки экспериментального хранения при различных температурах представлены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2. СРОКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРАНЕНИЯ

Срок годности	Сроки экспериментального хранения, сутки					
	$(t_3 - t_{xp})$ °C					
	10	15	20	25	30	35
2 года	292	1823	116	74	47	30
3 года	438	274	174	111	71	45
4 года*	584	365	232	148	94	60
5 лет*	730	457	290	185	117	74

Примечание. * — в случае подтверждения срока годности, равного ранее утвержденному

Для вычисления срока годности экспериментальный срок годности, выраженный в сутках (или часах), умножают на коэффициент соответствия **K** (см. таблицу 1).

Если промежуток времени C_0 между датой производства/изготовления лекарственного средства и началом его экспериментального хранения превышает 30 суток (но не более 90 суток), и оно в это время хранилось в обычных условиях, расчет срока годности C проводят по уравнению $C = K \times C_3 + C_0$.

Если сроки годности, установленные на различных сериях лекарственных средств, отличаются друг от друга, за срок годности принимают минимальное из полученных значений.

При необходимости t_{xp} , позволяющую обеспечить заданный срок годности C , рассчитывают по формуле:

$$t_{xp} = t_3 + \frac{10}{\lg A} \times \lg \frac{C_3}{C}$$

МЕТОД ЭКСТРАПОЛЯЦИИ

При достаточном обосновании допускается экстраполяция данных, полученных по результатам долгосрочного хранения.

Экстраполяцию проводят с помощью статистической обработки данных. Если полученные результаты свидетельствуют о незначительной деградации и малой вариации, статистический анализ может не проводиться.

Методом экстраполяции предлагаемый срок годности может быть увеличен не более чем в два раза, но не более чем на 12 месяцев по сравнению с долгосрочными испытаниями.

Данные, полученные с использованием метода экстраполяции, должны быть подкреплены обязательствами предприятия (разработчика) по продолжению изучения стабильности в условиях долгосрочных испытаний в течение всего заявленного срока годности.

МЕТОД КРАЙНИХ ВАРИАНТОВ

При изучении стабильности лекарственных средств допускается проведение исследования крайних вариантов.

При использовании метода крайних вариантов во всех временных точках по полному протоколу тестируют только образцы с крайними (предельными) вариантами факторов (например, дозировки, размер контейнера и (или) номинальный объем). Такой протокол предполагает, что стабильность любых промежуточных вариантов соответствует стабильности исследуемых крайних вариантов.

Исследование крайних вариантов допускают в отношении нескольких дозировок с пропорциональным составом; в случае одного и того же вида упаковки,

если при прочих равных условиях имеются различия в размере упаковки или номинальном объеме лекарственного препарата.

МАТРИЧНЫЙ МЕТОД

При использовании матричного метода в определенный момент времени исследуется лишь подгруппа из общего числа образцов всех комбинаций факторов, подлежащих изучению. В очередной момент времени проводят исследование другой подгруппы образцов всех комбинаций факторов. К различным факторам одного и того же лекарственного препарата, например, относят совокупность различных серий, различных дозировок, различных размеров одной и той же упаковки и, в ряде случаев, различные укупорочные системы одной упаковки.

Исследование влияния упаковки на стабильность лекарственного средства

Изменения качества лекарственного препарата могут быть вызваны взаимодействием лекарственного средства и системы упаковки, включающей укупорочные средства. Если для жидких лекарственных препаратов (кроме тех, что находятся в запаянных ампулах) нельзя исключить отсутствие взаимодействия, то в испытания на стабильность включают образцы в перевернутом или горизонтальном положениях (т.е. образцы, которые контактируют с укупорочным средством, например, пробкой) наряду с вертикально установленными образцами для определения влияния материала укупорочного средства (пробки) на качество лекарственного препарата. Результаты экспериментальных исследований должны фиксировать все сочетания различных систем упаковки (укупорки), анализируемых лекарственных средств.

Для лекарственных средств в многодозовой упаковке кроме стандартных данных, необходимых для традиционной упаковки одноразового использования (например, флакона), заявитель должен провести испытания, подтверждающие их способность выдержать условия повторяемого открывания и закрывания и при этом сохранение качества и эффективности лекарственного средства на протяжении всего срока применения.

К основным факторам, оказывающим влияние на лекарственный препарат после вскрытия упаковки, относятся: микробное загрязнение и физико-химическая деградация.

В исследование стабильности лекарственных препаратов после вскрытия первичной упаковки следует включать не менее двух серий; при этом, по крайней мере, одна серия должна быть с истекающим сроком годности.

Проверку показателей на соответствие требованиям нормативной документации осуществляют в первую временную точку, как минимум одну промежуточную, а также в последнюю временную точку предлагаемого срока годности вскрытого лекарственного препарата.

Анализ лекарственного препарата проводят по всем показателям нормативной документации, которые могут меняться в процессе хранения (за исключением показателей, изменения по которым в процессе хранения не могут происходить в сторону ухудшения качества), и обязательно должны включать контроль на микробиологическую чистоту или стерильность.

ИССЛЕДОВАНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИЛИ РАЗВЕДЕНИЯ

Если инструкцией по медицинскому применению предполагается возможность хранения восстановленного твердого лекарственного препарата или разведенного концентрированного лекарственного препарата в течение определенного периода времени, должны проводиться исследования стабильности приготовленного таким образом препарата.

Цель изучения стабильности восстановленных препаратов — определить срок, в течение которого после восстановления или разведения лекарственного препарата его качество продолжит соответствовать требованиям нормативной документации и лекарственный препарат может применяться по назначению.

Изучению стабильности подлежат восстановленные лекарственные препараты, приготовленные с использованием всех возможных для растворения/разведения лекарственных препаратов растворителей, указанных в инструкции по медицинскому применению.

Условия хранения восстановленного лекарственного препарата могут отличаться от условий хранения исходного лекарственного препарата.

Для подтверждения стабильности восстановленного лекарственного препарата допускается предоставлять данные, полученные для двух серий.

Проверку показателей на соответствие требованиям нормативной документации рекомендуется осуществлять в первую и последнюю временные точки предполагаемого срока годности восстановленного лекарственного препарата.

Анализ лекарственного препарата проводят по всем показателям, которые могут меняться в процессе хранения, и он обязательно должен включать контроль на стерильность или микробиологическую чистоту.

СТРЕСС-ИССЛЕДОВАНИЯ И ФОТОСТАБИЛЬНОСТЬ

Помимо установления срока годности и выбора условий хранения изучение стабильности оригинальных лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций проводится с целью установления наиболее вредного влияния внешних факторов (высокие или низкие температуры, влага, кислород и другие компоненты воздуха, свет и т.п.) в зависимости от времени и условий их воздействия.

Стресс-исследования допускается проводить на одной серии лекарственного средства.

Неотъемлемой частью стресс-исследований является исследование фотостабильности.

Объем исследований лекарственного средства должен определяться на основании наличия или отсутствия изменений, возникших в результате влияния света.

ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕСОВМЕСТИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

К химическим несовместимостям относятся несовместимости, обусловленные химическим взаимодействием ингредиентов. Несовместимость наблюдается только тогда, когда реакция протекает до конца.

Скорость реакции значительно возрастает при нагревании и увеличении концентрации действующих веществ. С наибольшей скоростью взаимодействие происходит в жидких лекарственных формах. В мягких, особенно безводных, оно резко замедляется, а в твердых -практически не протекает.

Химические несовместимости можно обнаружить легко доступными для наблюдения внешними проявлениями:

- ▶ появлением осадка;
- ▶ изменением цвета, запаха, вкуса;
- ▶ образованием газообразных продуктов.

Однако химические реакции могут протекать и без видимых изменений (гидролиз сложных эфиров, инактивация гликозидов, антибиотиков, ферментов и др.). Это обязывает провизоров и фармацевтов быть особенно внимательными.

ОБРАЗОВАНИЕ ОСАДКОВ

Осадки образуются при сочетании солей алкалоидов и синтетических органических оснований с щелочнореагирующими компонентами, в том числе с барбитуратами, сульфаниламидами. Даже щелочное стекло может спровоцировать выделение осадка сразу или через некоторое время. Исключение составляют основание эфедрина и новокаина, которые хорошо растворимы в воде. Легко растворимо и основание пилокарпина, но в щелочной среде образуется менее активный изопилокарпин.

Осадки в растворах появляются также при взаимодействии солей органических оснований и сердечных гликозидов с танинсодержащими соединениями, с солями тяжелых металлов. Такие несовместимости можно наблюдать в водных вытяжках.

При прописывании салицилата или бензоата натрия с минеральными кислотами в осадке могут оказаться слабодиссоциируемые салициловая и бензойная кислоты.

ИЗМЕНЕНИЕ ЦВЕТА, ЗАПАХА, ВЫДЕЛЕНИЕ ГАЗА

Появление окраски и изменение цвета связано с реакциями окисления-восстановления.

Они протекают в жидких, мягких и твердых лекарственных формах по; влиянием кислорода воздуха или различных окислителей неорганической в органической природы (перекись водорода, калия перманганат, йох нитросоединения и др.). Наиболее часто встречается окисление лекарственных веществ, содержащих: фенольные гидроксилы (фенол, резорцин, натрия салицилат, танин и др.); ароматическую аминогруппу (сульфаниламиды, производные п-аминобезойной кислоты); производные фенотиазина. тетрациклины, пенициллины и др. антибиотики.

Изменение запаха как результат химической несовместимости, возникает при разрушении некоторых лекарственных веществ (хлоралгидрата, гексаметилентетрамина и др.).

Выделение газообразных продуктов может происходить при сочетания сильных кислот с солями слабых летучих кислот (азотистой, угольной), сильных оснований с солями слабых летучих оснований (соли аммония, гексаметилентетрамин и др.) и в результате окислительно-восстановительных реакций.

РЕАКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ БЕЗ ВНЕШНИХ ИЗМЕНЕНИЙ

К ним относятся реакции гидролиза простых и сложных эфиров, амидов кислот. Так как лечебное действие этих соединений обусловлено наличием молекуле эфирной и амидной группировок, гидролиз ведет к образованию неактивных или малоактивных в фармакологическом отношении продуктов.

Важнейшими в группе простых эфиров являются сердечные гликозиды, распадающиеся при гидролизе на простые сахара и агликоны. При этом гликозиды частично или полностью инактивируются.

В справочной литературе встречаются указания о том, что в настои из листьев наперстянки и травы горицвета не следует добавлять вещества кислой или щелочной природы и принимать их за 1,5–2 часа до еды, чтобы не подвергать действующие вещества влиянию желудочного сока.

В лекарственных препаратах, содержащих ферменты, несовместимые сочетания с другими компонентами прописи образуют, в основном, пепсин и панкреатин. В микстуру, содержащую соляную кислоту и пепсин, врач вводит настойки, витамины. Установлено, что аскорбиновая кислота снижает пищеварительную

способность пепсина, поэтому ее можно добавлять не более 1/10 от массы пепсина.

Несовместимость ингредиентов во многих случаях является относительной, поэтому используя рациональные приемы, ее можно предотвратить.

Выбор способа преодоления несовместимости — это обеспечение желаемого терапевтического эффекта лекарственной формы. А это требует высокой профессиональной подготовки.

ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЕЙ

1. Использование технологических приемов без изменения состава (последовательность растворения, раздельное растворение, раздельное смешивание и последующее объединение частей и т.д.).
2. Введение вспомогательных веществ (стабилизаторы, регуляторы pH, поглотители влаги и др.).
3. Замена некоторых веществ на равноценные в терапевтическом отношении:
 - ▶ калия бромид — натрия бромидом;
 - ▶ кодеин — кодеина фосфатом (в соотношении 1,0–1,33 г);
 - ▶ кодеин фосфат — кодеином (в соотношении 1,0–0,75 г);
 - ▶ кофеин бензоат натрия — кофеином (в соотношении 1,0–0,4 г);
 - ▶ эуфиллин — теофиллином (в соотношении 1,0–0,8 г);
4. Замена лекарственной формы (микстуру — порошками, капли — микстурой и т.д.).
5. Выделение одного из компонентов прописи и рекомендация врачу, если выделяется вещество списка А или Б, выписать его отдельно.

Изменение состава прописи или самой лекарственной формы должно быть согласовано с врачом.