

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ФАРМАКОГНОЗИИ



# ***Влияние условий хранения на качество лекарственных средств***

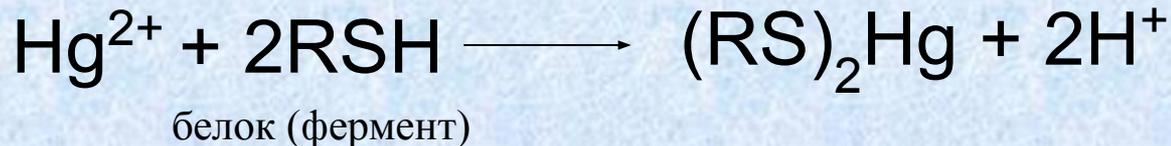
# Критерии качества ЛС



## 1 Безопасность ЛС

Одним из критериев безопасности ЛС является отсутствие побочных реакций при его использовании

а) HgO, амидохлорид, каломель Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и др.



б) производные пиразола  $\longrightarrow$  влияют на функцию кроветворения, вызывают аллергические реакции, увеличивают риск возникновения злокачественных новообразований

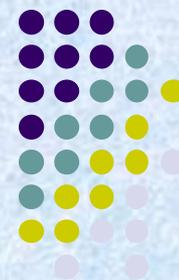
Пример: метамизол натрия – производят только в Болгарии, Индии, России

## 2 Эффективность ЛС

Характеризуется уровнем лечебного эффекта, достигаемого минимальной дозой

## 3 Соответствие ЛС нормативной документации

# Испытания на пирогенность инъекционных препаратов



«+» и «-» м/о, грибы, вирусы, **ЭНДОТОКСИНЫ!!!**



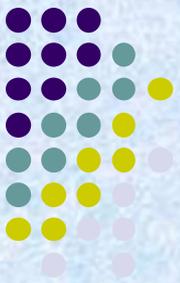
Жар, озноб, тошнота, иногда летальный исход

*Эндотоксины* – т/стабильны и состоят из липополисахаридов внешней плазматической мембраны «-» м/о.

Тесты:

- ❖ in vivo на кроликах;
- ❖ in vitro с использованием ЛАЛ-реактивов, приготовленных из крови мечехвостов (ЛАЛ-тест).

# Испытания на пирогенность инъекционных препаратов



## Испытания на кроликах

I	3 кролика	$\sum \Delta t$ не более $1,2 \text{ }^\circ\text{C}$	→ ЛС апиrogenно
II	6 кроликов	$\sum \Delta t > 3,0 \text{ }^\circ\text{C}$	→ пироген
III	9 кроликов	$\sum \Delta t > 4,5 \text{ }^\circ\text{C}$	→ пироген
IV	12 кроликов	$\sum \Delta t > 5,4 \text{ }^\circ\text{C}$	→ пироген

## Недостатки:

- у кроликов чувствительность к пирогенам в 3-4 раза ниже, чем у человека → увеличение тест-дозы.
- многие ЛВ токсичны и могут вызвать гибель животных → используется заниженная величина тест-доз (инфузионные растворы глюкозы, антибиотики);
- $t_{\text{min}}$  около 5 ч (для одной серии опыта).

# Испытания на пирогенность инъекционных препаратов

ЛАЛ-тест (Limulus Amebocyte Lysate)

ТАЛ – тест (Tachypleus tridentatus)



ОФС 42-0062-07 «Бактериальные эндотоксины» ГФ РФ  
XII, часть I, стр. 128-136

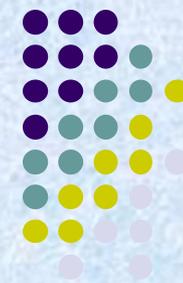
в США с 1980 г.

*ЛАЛ-реактив* – сублимированный порошок (лизированная кровь мечехвостов), стабильный в течение 4 лет.

Порошок растворяют в определенном количестве воды:  
0,5; 0,25; 0,125; 0,030; 0,015 мл.

*Контрольный стандарт эндотоксинов (CSE)* –  
лиофильно высушенные клетки E.coli с ПЭГ,  
содержащие 500 нг эндотоксина.

# Испытания на пирогенность инъекционных препаратов ЛАЛ-тест (Limulus Amebocyte Lysate)

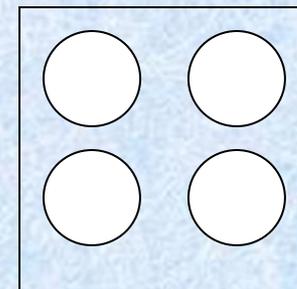


Эндотоксины + лизат клеток (амебоцитов) крови мечехвостов

↓ в результате

Гель («гель-тромб тест»)

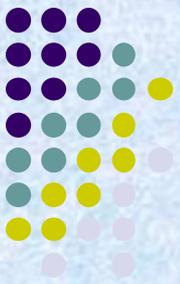
«+» гель-тромб тест	«-» гель-тромб тест
образуется гель, не вытекающий из лунки планшета при переворачивании	гель не образуется, т.к. эндотоксины ингибируют процесс гелеобразования



Преимущества:

- высокая чувствительность к пирогенам (в 100 раз);
- оценка ЛВ, которые невозможно проверить на животных;
- быстрота выполнения  $t_{min}$  около 1,5 ч (для одного испытания);
- испытания проводит один человек.

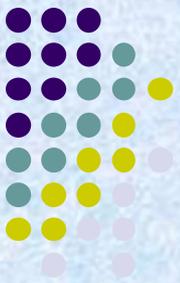
# Влияние условий хранения на качество ЛС



## Процессы, происходящие в ЛС при хранении



# Факторы, влияющие на ЛС при хранении

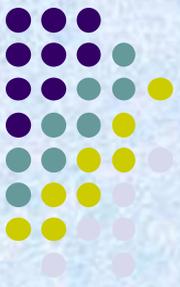


- Действие света;
- Несоответствие температуры;
- Нарушение режима (оттаивание – замораживание);
- Повышенная влажность;
- Наличие сапрофитов и др.

## Классификация ЛС по приказу № 377 *ЛС, требующие защиты от:*

1. Влаги;
2. Улетучивания;
3. Повышения температуры;
4. Понижения температуры;
5. Света (прямых солнечных лучей);
6. *Пахучие, красящие ЛС;*
7. *Дезинфицирующие ЛС;*
8. *Взрывоопасные ЛС;*
9. *Легковоспламеняющиеся ЛС.*

# Физические процессы



**1. Поглощение воды, приводящее к отсыреванию**  
(АК+NaHCO<sub>3</sub>, АК+рутин, АК+эуфиллин)

Гигроскопические соли: NaNO<sub>3</sub>, CaCl<sub>2</sub> · 6 H<sub>2</sub>O, KI, NaI



**2. Изменение фазового состояния за счет:**

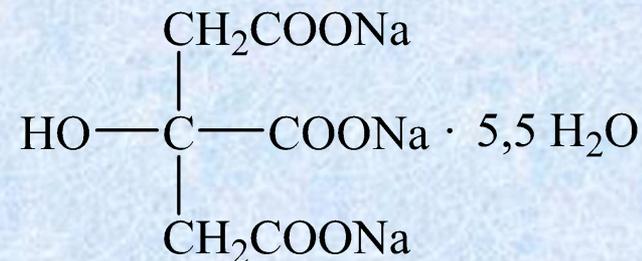
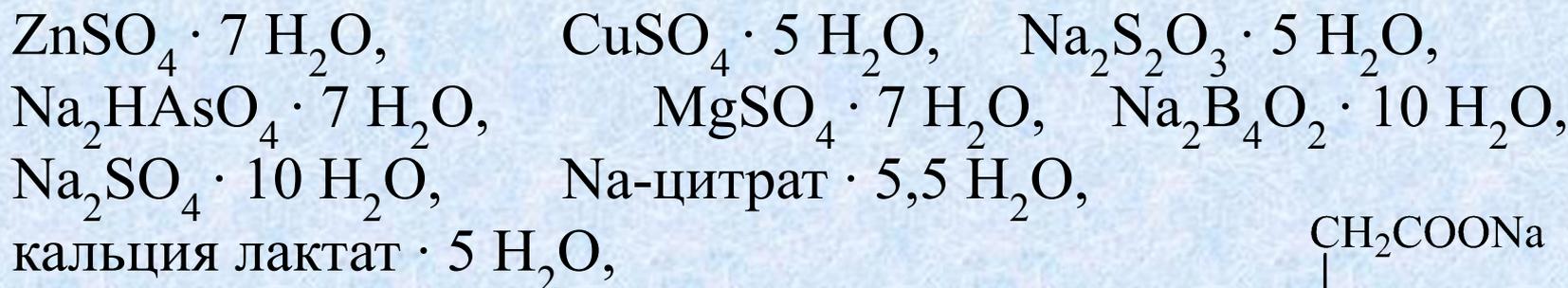
- ▣ расслаивания;
- ▣ изменения состава ЛС, содержащих эвтектические смеси;
- ▣ укрупнения частиц дисперсной фазы (в т.ч. коагуляция)  
(Ag – Ag<sub>2</sub>O) – колларгол, протаргол и др.;
- ▣ сублимации (камфора, бромкамфора, йод);
- ▣ испарения легколетучих соединений (NH<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, HCON, хлоралгидрат, фенолы (тимол), терпены (камфора, бромкамфора, ментол, валидол).

# Физические процессы



## 3. Потеря воды – выветривание

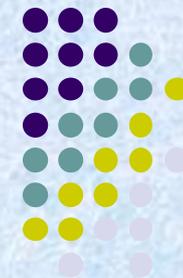
### ❖ Неорганические кристаллогидраты



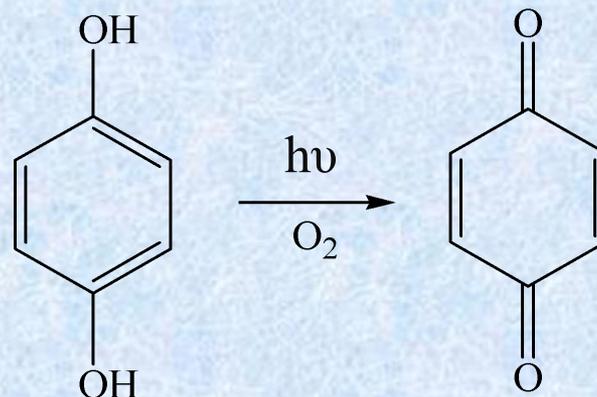
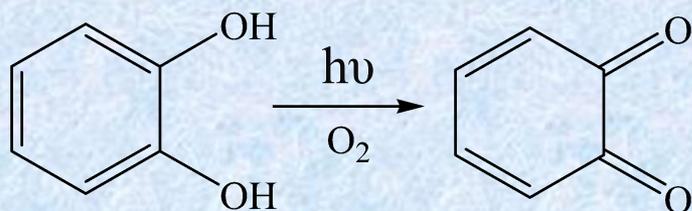
### ❖ Органические кристаллические соли

Атропина сульфат, морфина г/хл, кофеин и др.

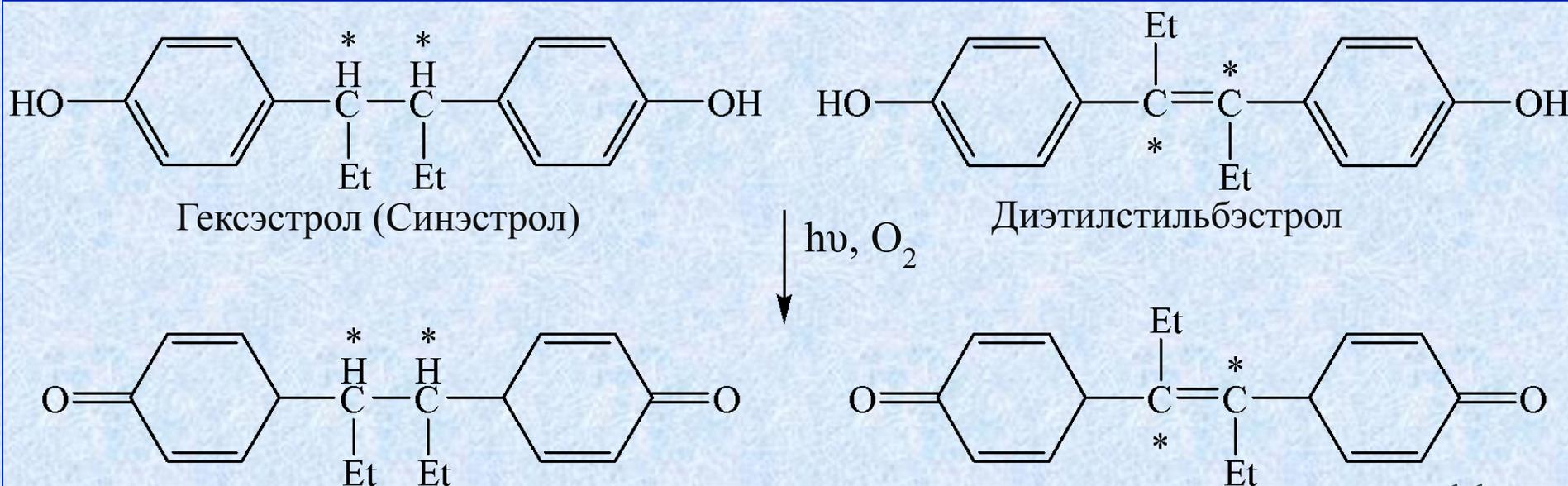
# Химические процессы



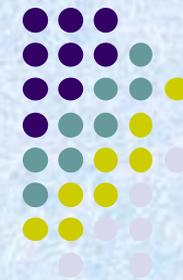
## 1. Окислительные процессы, инициируемые $h\nu$ в ЛС при хранении



Пример:



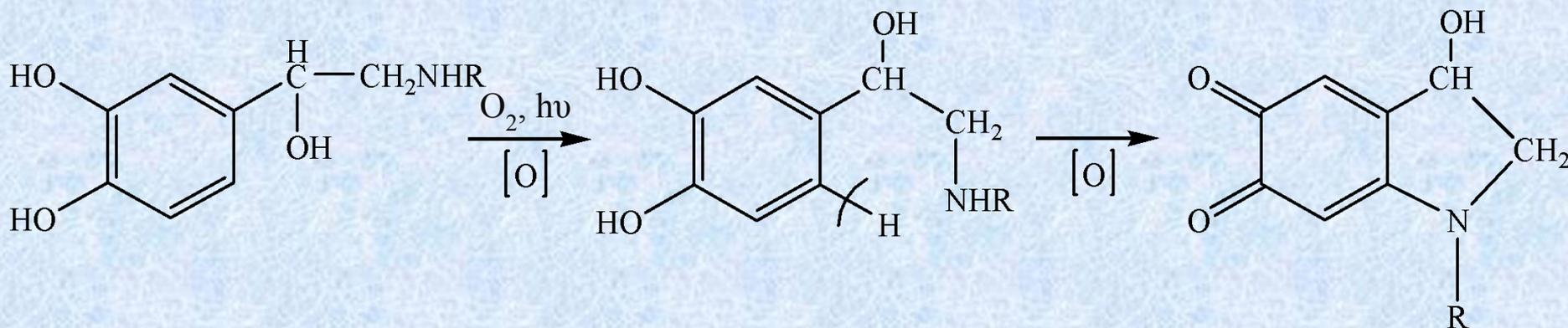
# Химические процессы



## 1. Окислительные процессы, инициируемые $h\nu$ в ЛС при хранении

Пример:

### ❖ Катехоламины



$R = H$  (норадреналин)

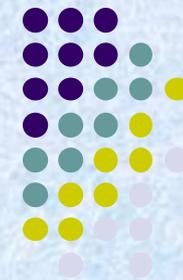
$R = CH_3$  (адреналин)

Норадренохром

Адренохром

Стабилизация водных растворов катехоламинов 0,1% раствором  $Na_2S_2O_5$

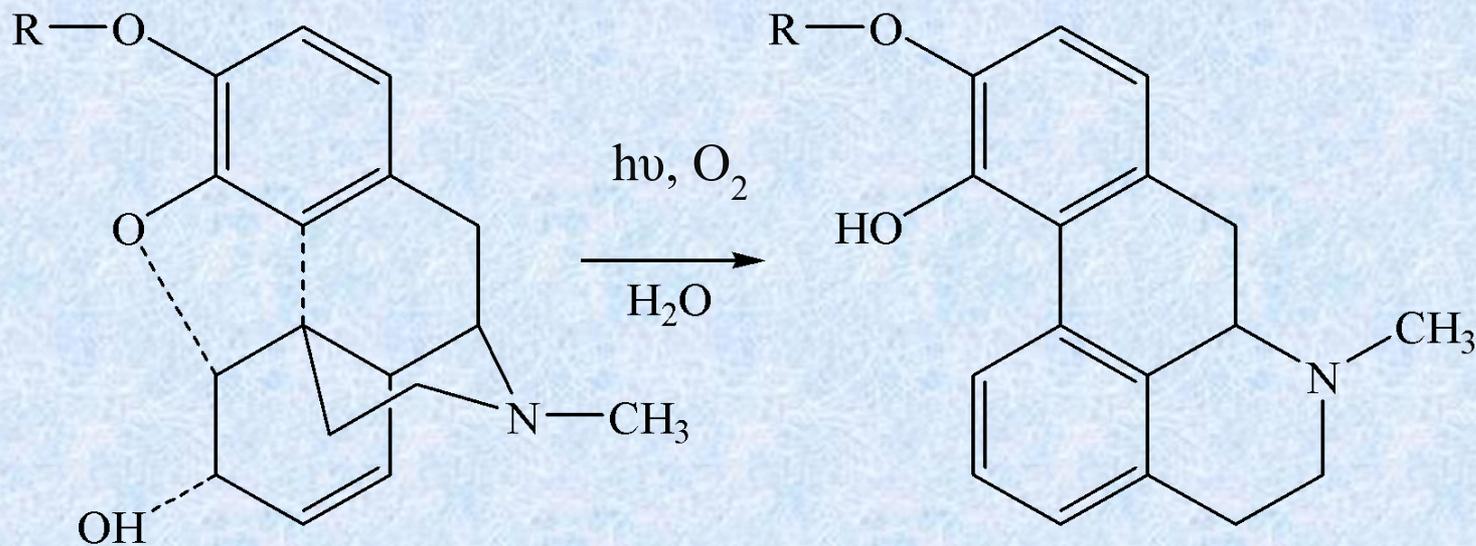
# Химические процессы



## 1. Окислительные процессы, инициируемые $h\nu$ в ЛС при хранении

Пример:

### ❖ Производные морфинана



R = H (морфин)

R = CH<sub>3</sub> (кодеин)

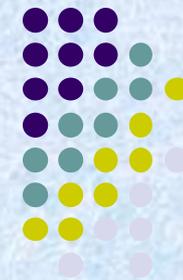
R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (этилморфин)

Апоморфин

Апокодеин

Апоэтилморфин

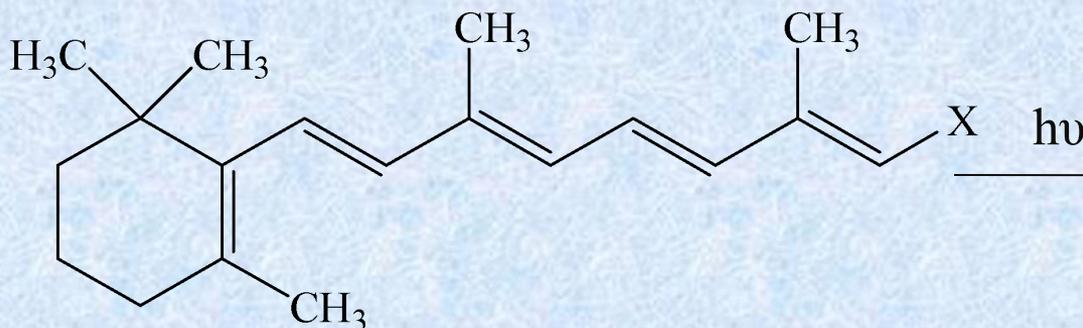
# Химические процессы



## 1. Окислительные процессы, инициируемые $h\nu$ в ЛС при хранении

Пример:

### ❖ Витамин А



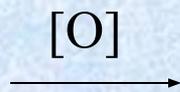
Переход транс-конфигурации  
в цис-конфигурацию  
при C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>

X = CH<sub>2</sub>OH (ретинол)

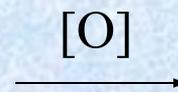
X = CHO (ретиаль)

X = COOH (ретиноевая кислота)

Ret-CH<sub>2</sub>OH  
ретинол

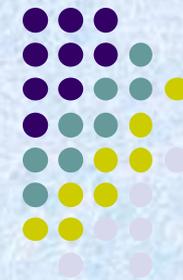


Ret-CHO  
ретиаль



Ret-COOH  
ретиноевая  
кислота

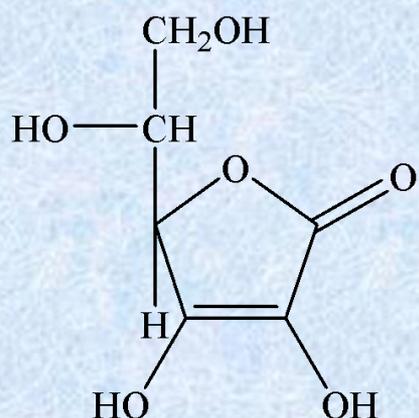
# Химические процессы



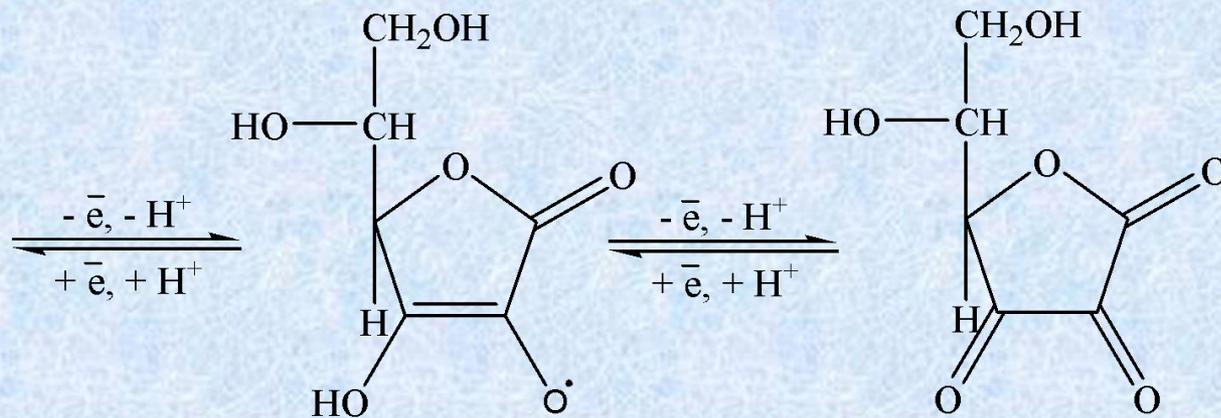
## 1. Окислительные процессы, инициируемые $h\nu$ в ЛС при хранении

Пример:

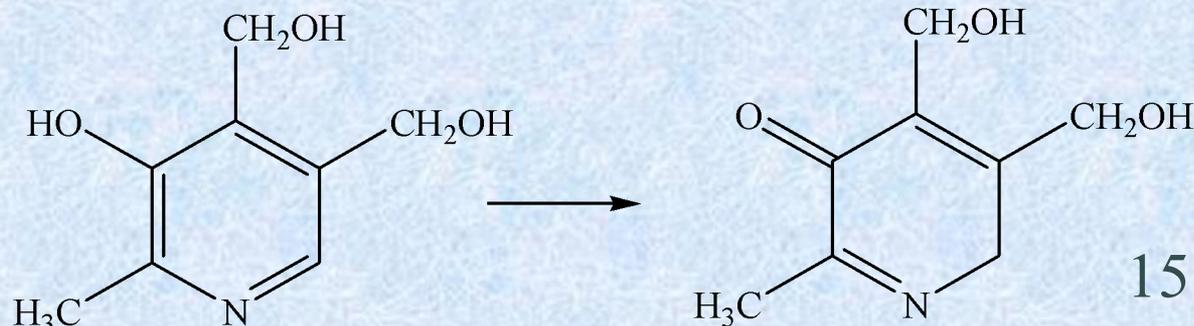
### ❖ Витамины с енольным ОН



Аскорбиновая кислота  
(витамин С)



Пиридоксин  
(витамин В<sub>6</sub>)



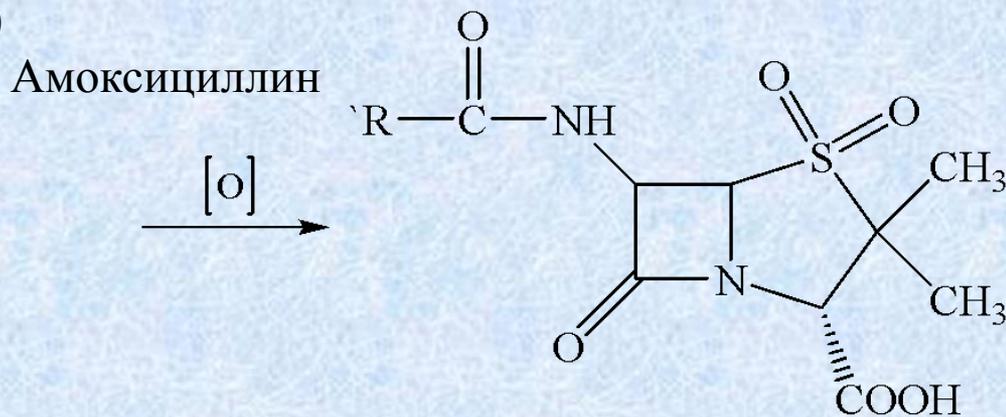
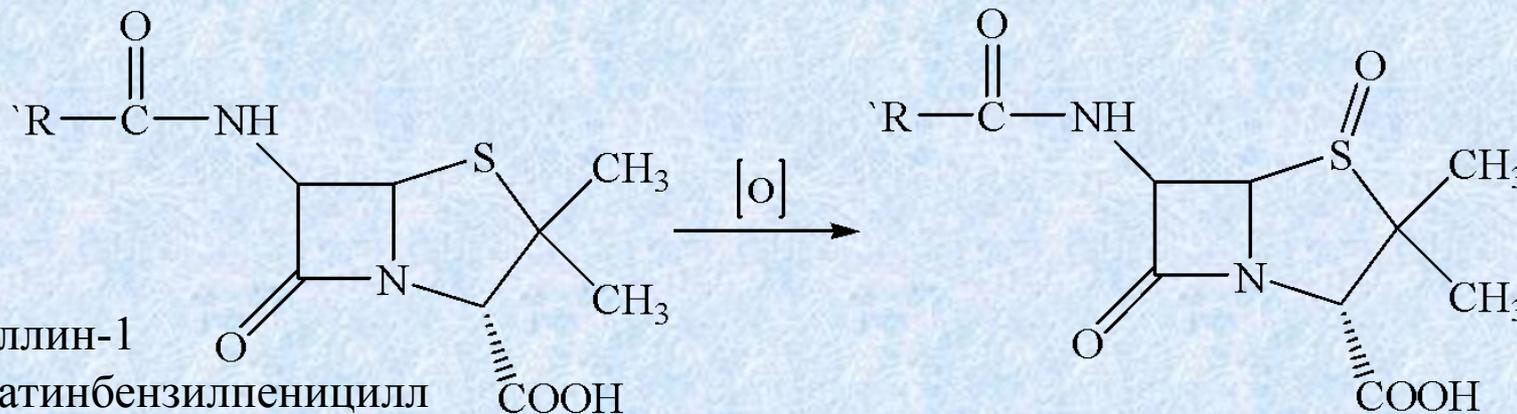
# Химические процессы



## 2. Окисление S-содержащих соединений

Пример:

❖ Антибиотики (пенициллины, цефалоспорины)



# Химические процессы



## 2. Окисление S-содержащих соединений

Пример:

### ❖ Фенотиазины

Промазин,

Прометазин,

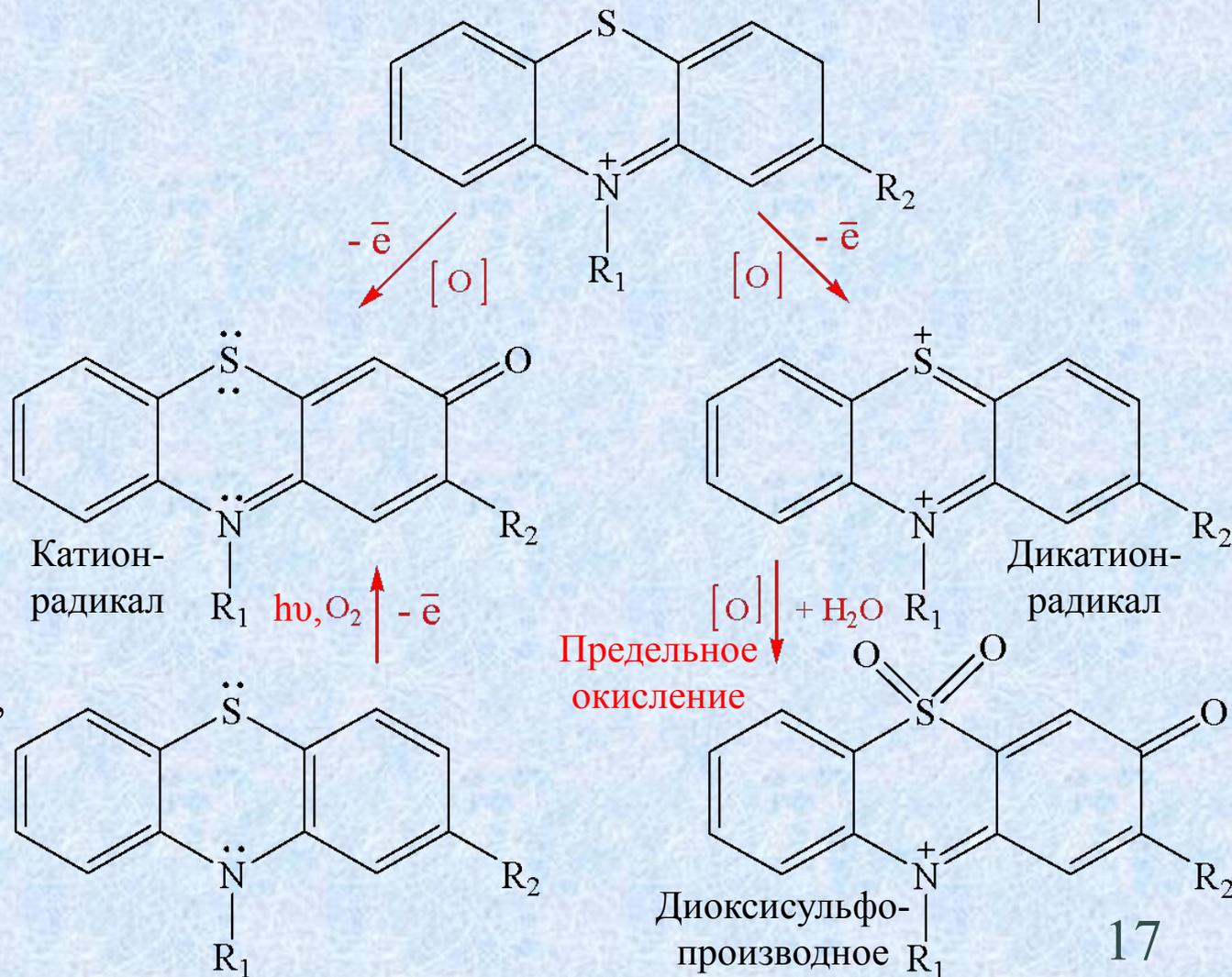
Хлопромазин,

Левомепромазин,

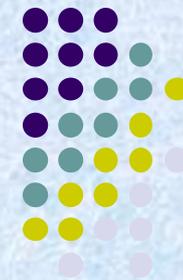
Трифлуоперазин,

Морацизин (этмозин),

Этацизин



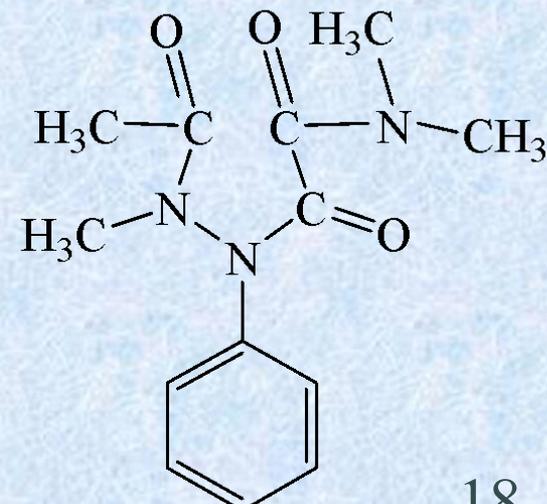
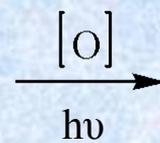
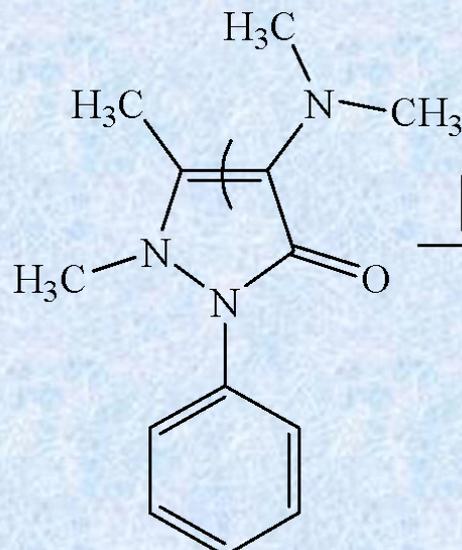
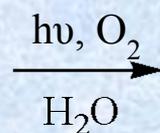
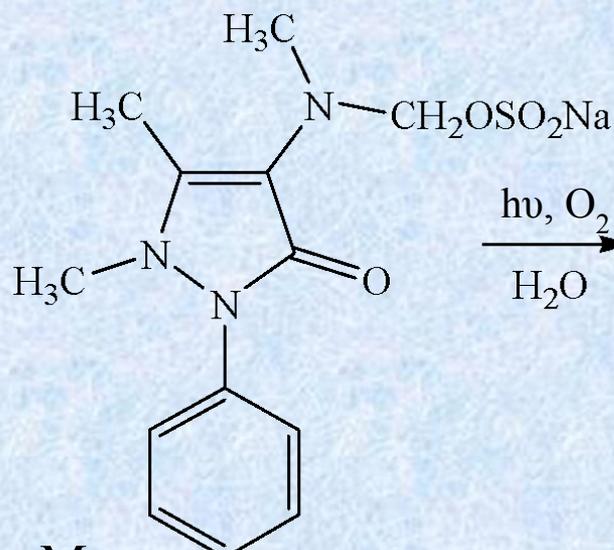
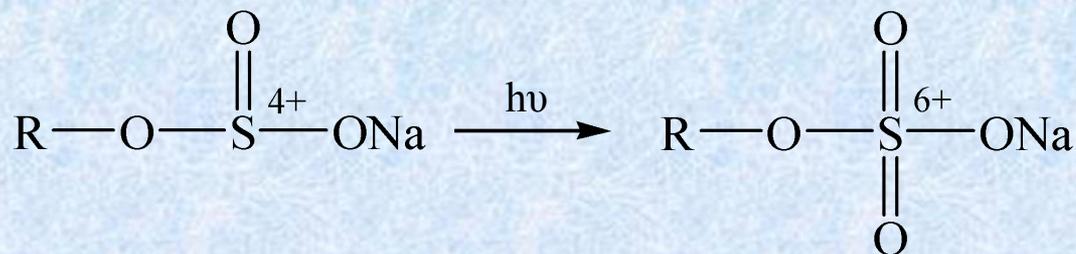
# Химические процессы



## 2. Окисление S-содержащих соединений

Пример:

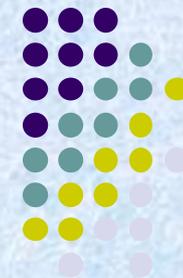
### ❖ Производные пиразолона-5



Метамизол натрия

Диоксиамидопирин

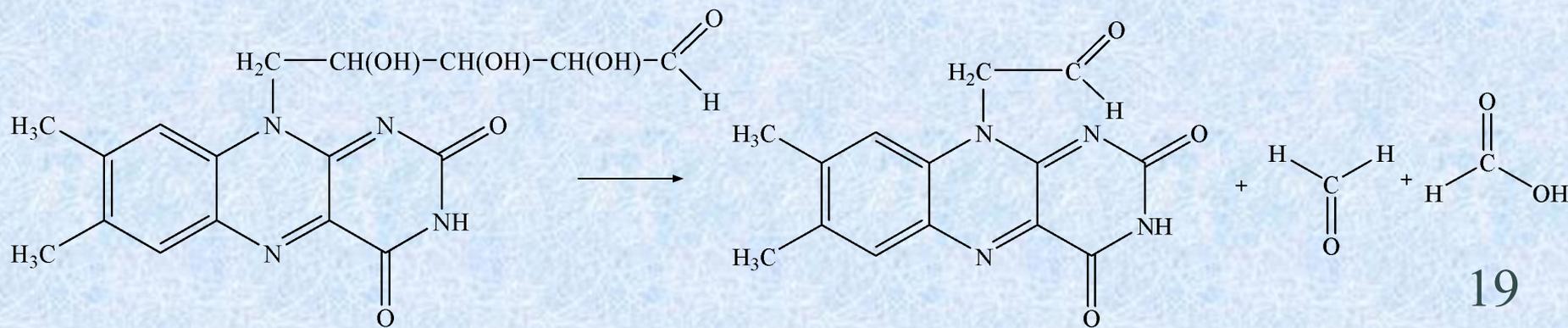
# Химические процессы



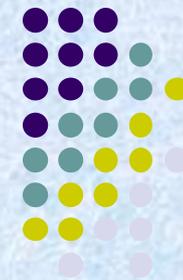
## 3. Окисление аминов под действием света и кислорода воздуха

- Местные анестетики (бензокаин, прокаин и др.)
- Аминокислоты (глутаминовая кислота и др.)
- ПАСК-Na
- Парацетамол и его производные
- Прозерин и его производные
- Тиамин (витамин В<sub>1</sub>)
- Рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>)
- Этилморфина г/хл

Пример:



# Химические процессы



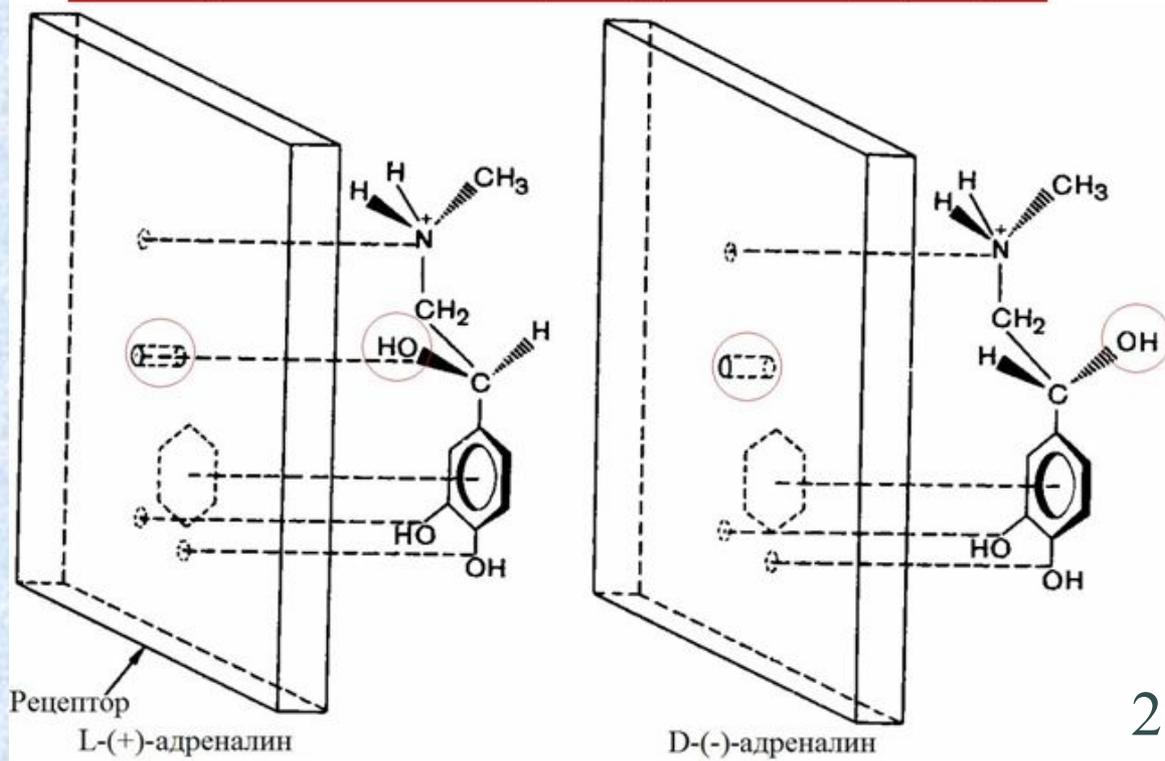
## 4. Под действием света, температуры и изменения pH ВОЗМОЖНО:

- Превращение оптически активных ЛВ в его неактивные изомеры (адреналина гидрохлорид, левомецетин и др.)

### Пример:

Для проявления фармакологического эффекта необходимо, чтобы молекула ЛВ имела конфигурацию, наиболее плотно связывающуюся с рецептором.

Взаимодействие энантимеров адреналина с рецептором



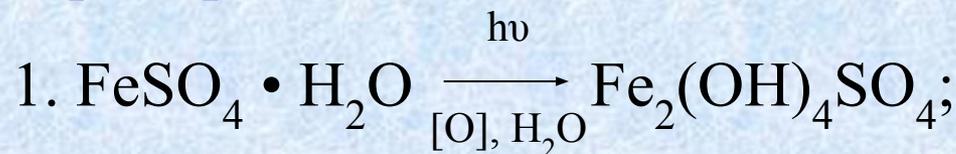
# Химические процессы



## 4. Под действием света, температуры и изменения pH ВОЗМОЖНО:

□ Изменение степени окисления

Пример:

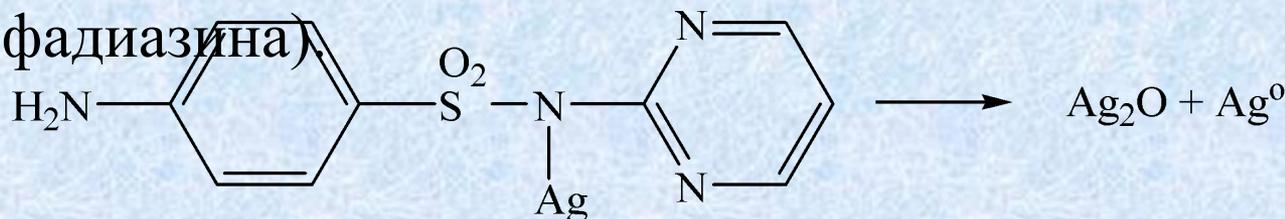


3. Колларгол (70% Ag и 30% белка);

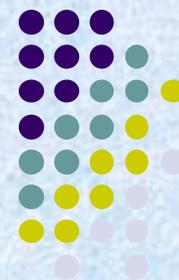
4. Протаргол (8-9% Ag и белок);

5. Сульфаргин – серебряная соль сульфазина

(сульфадиазина).



# Химические процессы



## 5. Гидролиз

### 1. Гидролиз солей, образованных слабым основанием и сильной кислотой

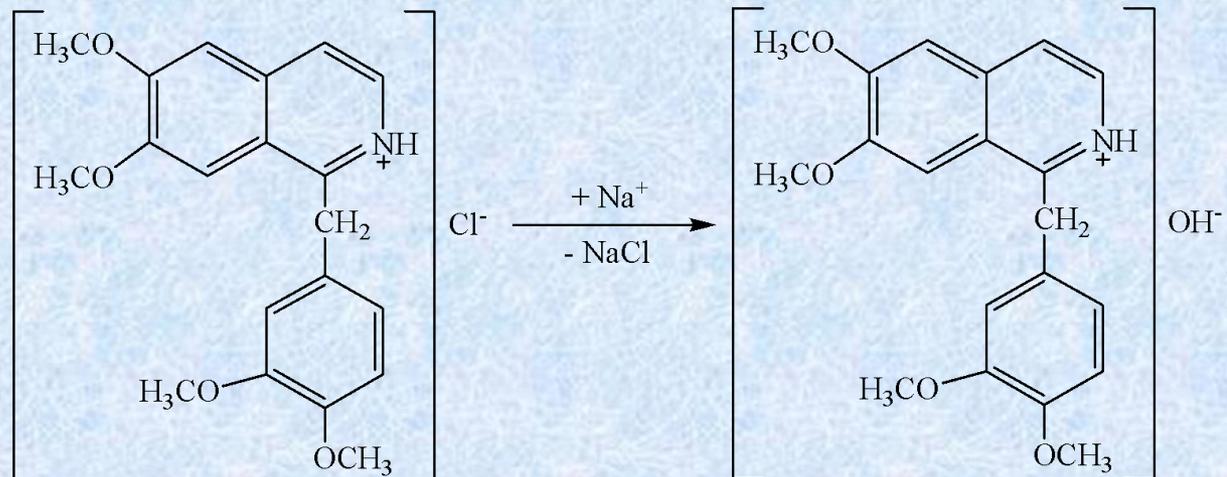
Характерно для солей алкалоидов и синтетических азотистых оснований.

Влияют:

- ✓ нагревание раствора во время стерилизации;
- ✓ разведение раствора;
- ✓ подщелачивание раствора силикатами щелочных металлов, входящих в состав стекла (папаверина г/хл, дротаверина г/хл, адреналин, апоморфин).

Пример:

Папаверина  
гидрохлорид



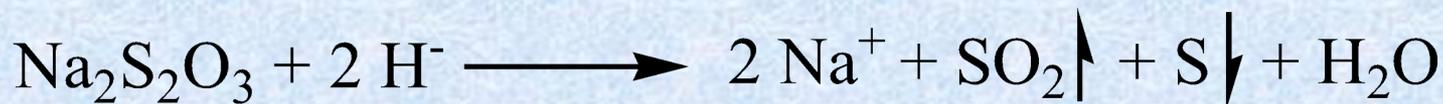
# Химические процессы



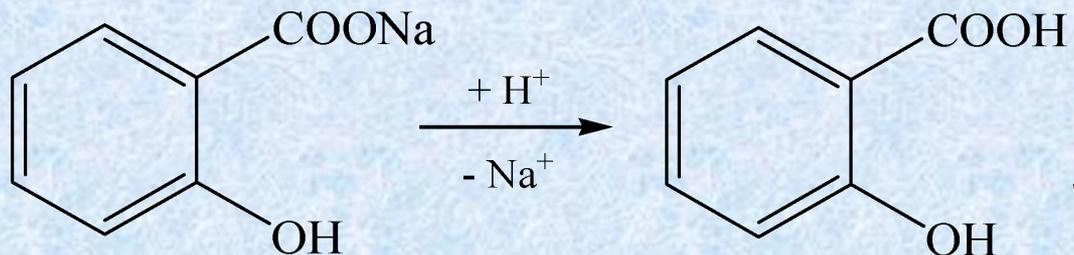
## 5. Гидролиз

### II. Гидролиз солей, образованных сильным основанием и слабой кислотой

Пример:

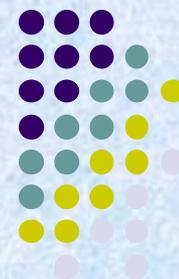


Натрия тиосульфат



Натрия салицилат

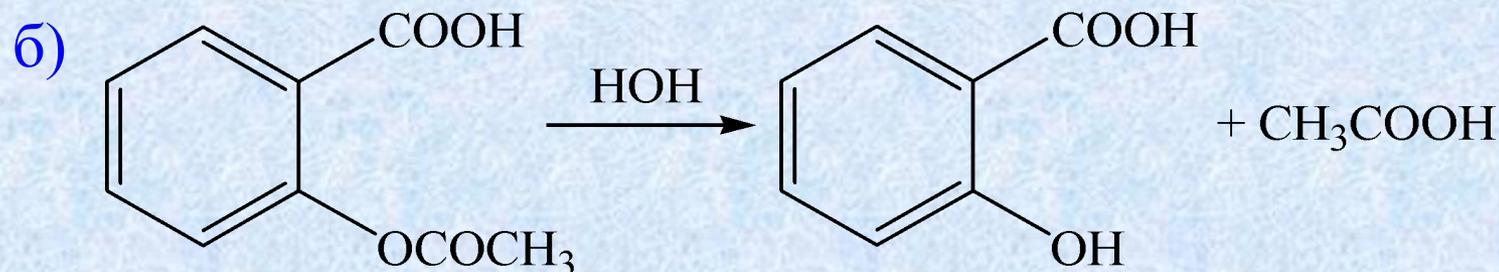
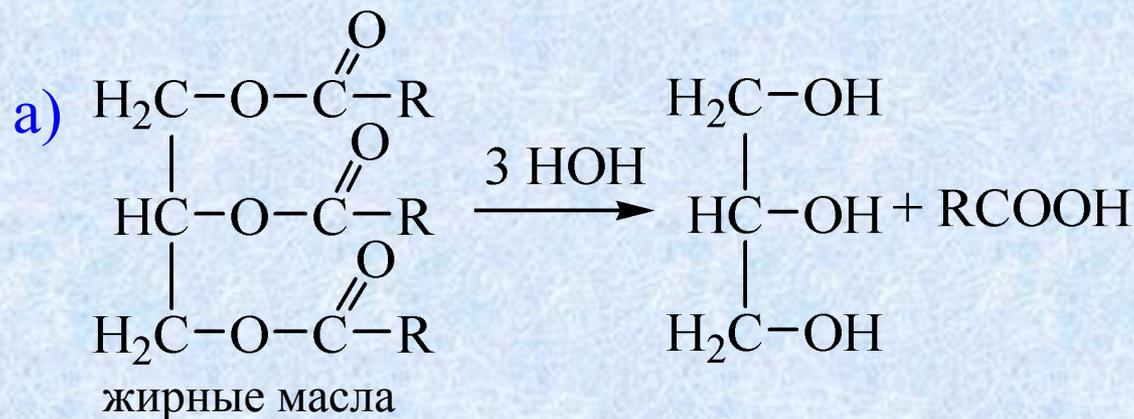
# Химические процессы



## 5. Гидролиз

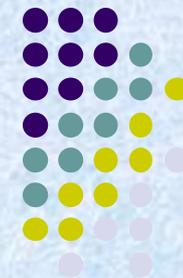
### III. Гидролиз органических соединений, имеющих сложноэфирные, амидные, лактонные, гликозидные группы

#### 1) Омыление эфиров



Ацетилсалициловая кислота

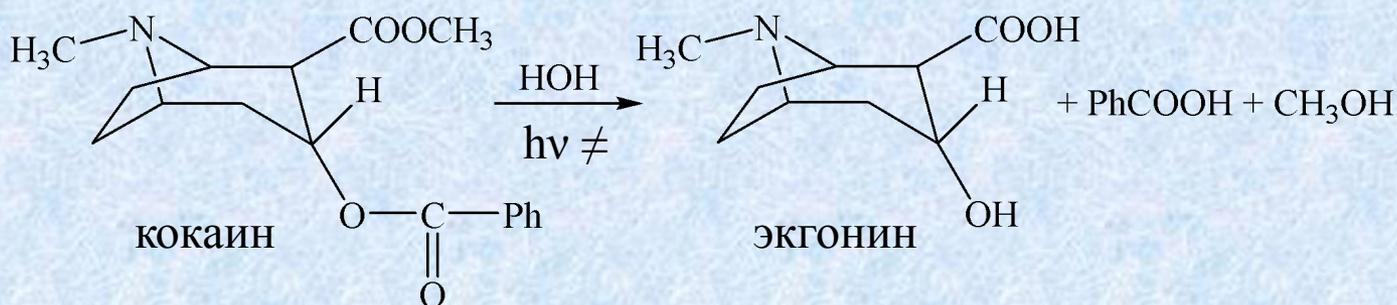
# Химические процессы



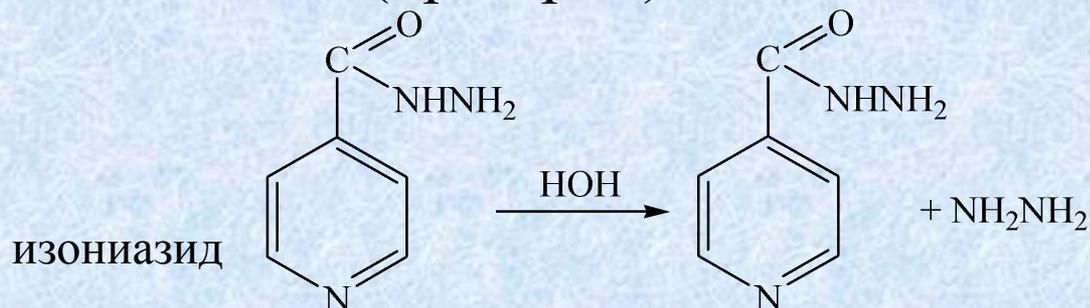
## 5. Гидролиз

### III. Гидролиз органических соединений, имеющих сложноэфирные, амидные, лактонные, гликозидные группы

#### 2) Гидролиз алкалоидов



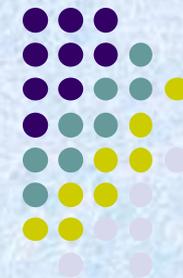
#### 3) Гидролиз амидов (прозерин)



#### 4) Гидролиз полисахаридов, сердечных гликозидов

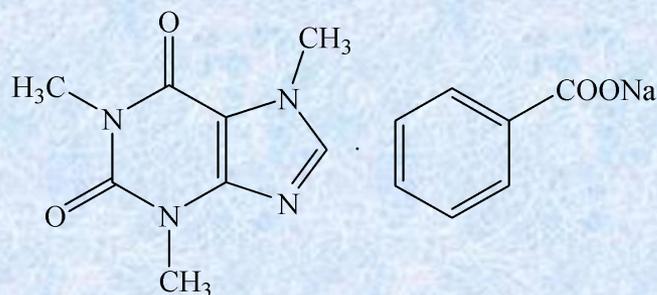


# Химические процессы

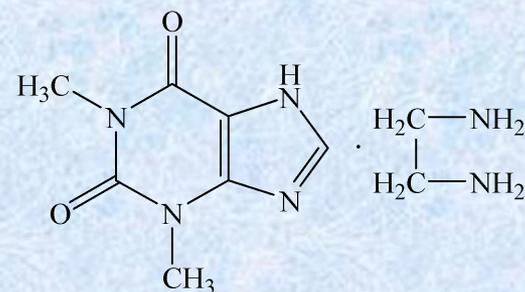


## 6. Взаимодействие с $\text{CO}_2$

### 3) Двойные соли ксантина (ксантинола никотинат, эуфиллин)



Кофеин бензоат натрия



Эуфиллин



Ксантинола никотинат



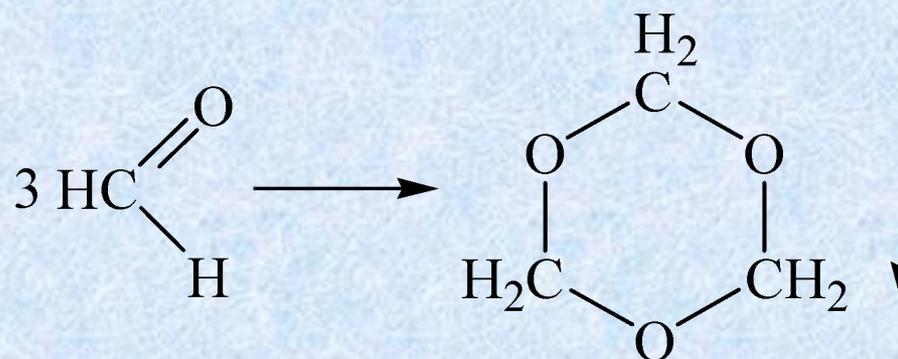
# Влияние понижения температуры



## 1. Изменение фазового состояния

40 % HCON, лед. CH<sub>3</sub>COOH

## 1. Полимеризация



## 2. Инактивация гормонов и ферментов (инсулин)