

**СТАБИЛЬНОСТЬ И  
КАЧЕСТВО  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

# **1. Стабильность как важнейший параметр качества лекарств, критерии стабильности лекарственных средств**

Все лекарственные средства в процессе хранения подвергаются различным воздействиям со стороны химических соединений, упаковочных материалов и окружающей среды, что отражается на их стабильности.

**Стабильность (устойчивость) – это фактор качества лекарственных средств.**

## Критерии стабильности

- сохранение содержания терапевтической дозы лекарственного вещества в лекарственной форме в течение определенного срока;
- уменьшение количественного содержания лекарственного вещества на 10% в течение 3-4 лет для готовых лекарственных средств и в течение 3 месяцев в экстенпоральных лекарственных средствах. Причем оно не должно сопровождаться появлением токсичных продуктов, изменением физико-химических свойств (растворимости, температуры плавления, удельного показателя поглощения, величины удельного вращения) и характера фармакологического действия.

Разложение лекарственного вещества можно установить по внешнему виду, однако при этом не всегда снижается фармакологическая активность. Это говорит о том, что внешние изменения могут быть вызваны разложением незначительного количества вещества или образованием нетоксичных продуктов разложения. Определенное количество таких примесей допускается нормативной документацией (НД). Иногда, при разложении лекарственного вещества внешний вид может не изменяться, а при химическом исследовании примеси продуктов разложения способны оказывать токсическое действие или нежелательно влиять на фармакологическую активность лекарственного средства. Такие примеси не допускаются НД.

Таким образом, **стабильность** – способность лекарственного средства сохранять свойства (химические, физические, физико-химические, биологические, микробиологические, фармакологические и биофармацевтические) в пределах требований спецификаций (НД) в течение срока годности.

Повышение стабильности может быть достигнуто в результате исследования механизма химических процессов, происходящих при хранении лекарств, и выявления способа ингибирования этих процессов, а также методов пролонгирования действия активных субстанций лекарственных форм.

## 2. Факторы, влияющие на стабильность

Различают два типа *факторов воздействия* – внутренние и внешние.

К **внутренним факторам** относят присущую веществу ограниченную стойкость, как, например, свойство подвергаться изомеризации, влияние наполнителей, стабилизаторов и др. Например, *l*-адреналин в 15-20 раз активнее *d*-адреналина. В растворе адреналина постепенно происходит процесс образования рацематов – смеси обоих изомеров и активность вещества заметно снижается. Указанные причины нестабильности лекарственных средств исследованы недостаточно.

# Внешние факторы

- температуру хранения;
- действие света;
- влажность;
- содержание кислорода и  $\text{CO}_2$  в воздухе;
- воздействие микроорганизмов;
- влияние упаковки.

# Классификация внешних факторов

1. Физические факторы:
  - температура
  - свет
  - влажность
2. Химические факторы



# Температура

С повышением температурного режима резко возрастает скорость химических реакций, что может стать причиной нестабильности лекарственного средства. Поэтому большинство лекарственных средств, как правило, сохраняют качество при температуре от 6 до 25°C. Если температурный коэффициент принять за 2, то скорость реакции при нагревании от 20° до 100° возрастает в 256 раз. Поэтому важно установление оптимальных температурных условий при хранении тех или иных лекарственных препаратов.

# Температура

В группу термолабильных препаратов входят:

- группа веществ, требующих защиты от улетучивания;
- антибиотики, органопрепараты, гормональные препараты;
- витамины и витаминные препараты;
- препараты, содержащие гликозиды;
- бактериальные препараты;
- медицинские жиры и масла, вакцины, сыворотки.

Указанные группы препаратов хранят в холодильнике.

# Температура

Снижение температуры оказывает различное воздействие на лекарственные вещества. Так, ампулированные растворы, содержащие 0,1% адреналина гидрохлорида, 25-40% глюкозы, 25%  $MgSO_4$ , 10%  $CaCl_2$ , 5% раствор эфедрина гидрохлорида, 2% раствор новокаина, сохраняют свои качества при понижении температуры даже до  $-43^{\circ}C$ .

Однако существуют и такие (например, антибиотик эритромицин, некоторые бактериальные лекарственные препараты), которые разрушаются в течение нескольких дней при низких температурах (около  $0^{\circ}C$ ).

При многократном замораживании и оттаивании водных растворов происходят процессы, называемые криолизом. Особенно чувствительны к нему крахмал, глюкоза, новокаин.

# Температура

К препаратам, физико-химическое состояние которых после заморозки изменяется, и при последующем нагревании до комнатной температуры не восстанавливаются, например, относят:

- формалин, растворы инсулина (недопустимо заморозание последнего в виду инактивации);
- ледяная уксусная кислота – хранят при температуре не ниже  $+9^{\circ}\text{C}$ , так как изменяет своё агрегатное состояние, переходя из жидкого состояния в твёрдое;
- медицинские масла хранят при  $+4-12^{\circ}\text{C}$  (при появлении осадка масло в медицине не используется).

# Свет

Обычно воздействие света ускоряет разложение. При этом наблюдается изменение окраски, формы кристаллов, а также полная потеря фармакологической активности.

К числу лабильных к свету веществ относятся: антибиотики, витамины, настойки, экстракты, концентраты, эфирные масла, жирные масла, соли йодистоводородной и бромистоводородной кислот, нитро- и нитрозосоединения, нитраты, нитриты, amino- и амидосоединения, фенольные соединения, производные фенотиазина, фурана.

Так, фенолы на свету приобретают окраску – розовую, коричневую, а тетрациклины темнеют.

Воздействие света усиливается в присутствии катализаторов, которые активизируют химические процессы. Лишь незначительное число лекарственных средств на свету сохраняется лучше, чем в темноте. Так, препараты, содержащие Fe (II), стабильны или повышают устойчивость к свету других лекарственных веществ.

Для хранения особо чувствительных к свету лекарственных веществ, как, например серебра нитрат, прозерин, апоморфин, норадреналин, адреналин и др., стеклянную тару оклеивают чёрной светонепроницаемой бумагой.

# Свет

На основании анализа полученных данных выработаны следующие *общие рекомендации по условиям хранения лекарственных средств*:

- 1) сухие кристаллические вещества более устойчивы к свету, чем растворы;
- 2) гигроскопичные вещества в результате расплывания в кристаллизационной воде могут стать более светочувствительными;
- 3) светочувствительность лекарственных средств может повышаться при наличии примесей некоторых соединений, ионов тяжелых металлов, в присутствии которых ускоряются фотохимические процессы.
- 4) светочувствительность является структурно-чувствительным свойством, поэтому соответствующие характеристики лекарственных и вспомогательных веществ (структуру, природу, и концентрацию примесей, состояние поверхности, дисперсность, наличие и распределение дефектов в случае ионных кристаллов и т.п.) следует учитывать при разработке мер стабилизации лекарственного средства.

## Влажность воздуха

*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.

К числу лекарственных средств, требующих защиты от влаги, относятся:

- гигроскопические вещества и их препараты (ацетат калия, сухие экстракты, растительное лекарственное сырьё);
- гидролизующиеся вещества, соли азотной кислоты,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , соли алкалоидов, натриевые металлоорганические соединения, гликозиды, антибиотики, ферменты, сухие органопрепараты, очень легко растворимые в воде вещества.



Особого внимания требует организация хранения таких препаратов, как гипс жжёный и горчица, которые при поглощении влаги теряют свои качества и становятся непригодными для применения в медицинских целях.

Лекарственное растительное сырьё следует хранить при относительной влажности не выше 50%. В качестве упаковочного материала нельзя использовать полиэтиленовые пакеты, так такие условия хранения приводят к саморазогреванию растительного сырья. Оптимальные условия хранения - плотно закрытые широкогорлые стеклянные банки.

## Комбинированное влияние факторов внешней среды

Ряд препаратов разлагаются под влиянием не одного, а нескольких факторов.

Именно многофакторное влияние чаще всего имеет место при хранении:

свет + кислород воздуха;

свет + кислород воздуха + влажность;

свет + влажность + повышенная температура

Так, например, пергидроль отличается значительной нестойкостью: препарат разлагается при повышении температуры, от действия солей тяжёлых металлов, света, восстановителей и даже от щёлочности стекла. Поэтому пергидроль сохраняют в склянках, покрытых внутри парафином, в прохладном, защищённом от света месте. Кроме того, к нему добавляют в качестве консервирующего вещества или стабилизатора ацетанилид.

### **3. Физико-химические процессы, происходящие при хранении лекарственных средств**

*Химические процессы*, происходящие при хранении лекарственных средств, сложны и многообразны.

Они тесно связаны с влиянием физических факторов (температуры, света, влажности).

Гидролиз, реакции окисления-восстановления, декарбоксилирования, изомеризация – таков далеко не полный перечень химических процессов, которые могут происходить при хранении лекарственных веществ.

## Гидролиз

сложные эфиры, амиды, лактоны, лактамы, имиды, уретаны, уреиды и другие классы химических соединений.

Некоторые лекарственные вещества гидролизуются даже в кристаллическом виде, особенно при повышенной температуре и влажности воздуха.

Это процесс активизируется в присутствии следов солей металлов (Cu, Fe, Zn и др.).

На скорость гидролиза существенное влияние оказывают растворители и рН среды.

Обычно растворителем служит вода, а в ней повышается возможность гидролиза. Для приготовления растворов лекарственных веществ, практически нерастворимых в воде, используют растительные масла.

При некотором значении рН константа скорости гидролиза минимальна, поэтому ингибиторами служат, в зависимости от химических свойств лекарственного вещества, растворы HCl, NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, или буферные растворы.

На процесс гидролиза ингибирующее воздействие оказывает добавление поверхностно-активных веществ ПАВ, из них наиболее эффективны анионоактивное ПАВ-лаурилсульфат и катионоактивное – цетилтриметиламмоний бромид. Они в 10-20 раз повышают гидролитическую устойчивость ряда сложных эфиров.

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

# Окисление

Особенно легко окисляются лекарственные вещества, проявляющие активные восстанавливающие свойства (альдегиды, производные фенотиазина, гидразиды, производные фенолов, амины, тиолы).

Некоторые вещества, например: фенолы, окисляются в кристаллическом состоянии.

При растворении процесс окисления активизируется.

Признаками окисления являются изменение окраски вещества или его раствора, появление опалесценции.

Основным фактором, вызывающим окисление, является кислород, содержащийся в воздухе.

Активизируют процесс окисления повышенная температура, влажность, ультрафиолетовое облучение.

Его катализируют различные примеси, особенно тяжёлые металлы (меди (II), марганца, железа (III), никеля).

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 и УФ-излучения;
- максимально удалить примеси, катализирующие процесс окисления;
- добавить ингибиторы окисления;
- соблюдать условия упаковки и хранения.

## **4. Влияние химического состава упаковочного материала условий получения, транспортировки и хранения лекарственных средств на их стабильность**

При исследовании возможности использования того или иного упаковочного материала необходимо предварительное проведение физических, химических и биологических испытаний. Особенно высокие требования предъявляются к упаковочным материалам, предназначенным для хранения инъекционных растворов. Важное значение имеет не только стабильность упаковочного материала, но и его способность предохранить лекарственное средство от воздействия температуры, света, влажности окружающей среды. Поэтому после изучения стабильности упаковочного материала исследуют стабильность образцов лекарственного вещества или лекарственной формы, помещенных в ту же упаковку. Изучают также процессы, которые могут происходить с лекарственным средством под влиянием веществ, содержащихся в упаковочном материале. На основе этого устанавливают сроки годности лекарственных средств в соответствующей упаковке.

# Упаковочный материал ЛС

- металлы

- стекло,

- полимеры

- резина, из которых изготавливают

различного рода емкости или упаковки.

Каждое из этих веществ характеризуется целым рядом свойств.

## Упаковочный материал ЛС

Из металлов для изготовления туб используют чаще всего алюминий или луженую жечь.

В тубах обычно хранят мази, кремы, пасты. Очень важно иметь четкое представление о возможных химических реакциях между лекарственным веществом и металлом упаковки.

## Упаковочный материал ЛС

Стекло как упаковочный материал индифферентно по отношению ко многим веществам. В герметичной упаковке стекло предохраняет лекарственное средство от воздействия содержащейся в окружающей атмосфере влаги, кислорода и т. д.

Важное значение для предотвращения влияния ультрафиолетового излучения имеет цвет стекла.

Бесцветное стекло прозрачно для лучей, имеющих длину волны более 300 нм, а оранжевое – задерживает излучение с длиной волны до 470 нм.

Поэтому оранжевое стекло в несколько раз лучше предохраняет лекарственное средство от фотохимического разложения.

# Упаковочный материал ЛС

При хранении растворов в стеклянных ампулах происходит выщелачивание, которое может привести к изменению рН среды.

Предотвратить или свести к минимуму процесс выщелачивания можно специальной обработкой (покрытием внутренних стенок тонким слоем силиконов), использованием особых сортов стекла, а также добавлением в раствор лекарственных веществ допустимых количеств минеральных кислот, нейтрализующих образующуюся примесь щелочи.

Кроме того, может происходить процесс вымывания из стекла мельчайших нерастворимых частиц (блесток). Их образование зависит от сорта стекла и от правильности его подготовки для упаковки.

Изменение рН среды внутри стеклянной упаковки может привести к потере фармакологической активности вещества. Особенно важно учитывать эти свойства стекла при хранении малых доз высокоактивных лекарственных веществ, легко инактивирующихся в щелочной среде (витамины, антибиотики, гликозиды).

Кроме того, в щелочной среде может происходить процесс выделения осадков органических оснований из их солей, а также значительно ускоряться процесс окисления производных фенолов. Щелочность стекла может также способствовать развитию микрофлоры.

## Упаковочный материал ЛС - полимеры

Наиболее часто применяют такие полимеры, как полиэтилен, полипропилен, поливинилхлорид и др.

Полимеры могут содержать в своем составе исходные и промежуточные продукты синтеза, катализаторы, вспомогательные вещества (стабилизаторы, наполнители, красители, пластификаторы и т. д.), а также продукты окислительной деструкции, образовавшиеся в процессе производства или хранения полимеров. Природа и качество полимеров влияют на стабильность лекарственных средств.

Требования к полимерам, применяемым в качестве упаковочных материалов для лекарственных веществ, изложены в соответствующих ГОСТах.

Полимерные материалы, используемые для упаковки, должны быть непроницаемы для содержащихся во внешней среде кислорода, углекислого газа, паров воды, а также для микроорганизмов. Переход их внутрь полимерной упаковки приводит, например, к очень быстрой инактивации антибиотиков (пенициллина, стрептомицина и др.).

## Упаковочный материал ЛС - полимеры

Возможны явления адсорбции лекарственных веществ полимером. Может происходить процесс разрушения полимера под воздействием лекарственного вещества. Это приводит не только к нарушению стабильности вещества и его инактивации, но и к образованию токсичных примесей. Нужно также установить, как эти вещества влияют на стабильность лекарственных веществ, не оказывают ли они сами или продукты их взаимодействия с лекарственными средствами токсического или побочного фармакологического действия.



# Упаковочный материал ЛС - резина

Резина используется для упаковки лекарственных средств обычно в виде пробок. Известно, что резины содержат в своем составе различные соединения, которые могут привести к значительному изменению стабильности веществ.

Эти соединения могут не только нарушать доброкачественность лекарственных средств при вымывании, но и вступать с ними в химические реакции или выполнять роль катализаторов процессов разрушения лекарственных веществ (гидролиза, окисления, восстановления и др.).

## **Условия, необходимые при организации производства для улучшения стабильности ЛС:**

- степень чистоты исходных продуктов синтеза, растворителей;
- техническое состояние аппаратуры;
- степень очистки промежуточных продуктов;
- соответствие используемых веществ стандартам;
- условия кристаллизации лекарственных и вспомогательных веществ оказывают определяющее влияние на структуру, дисперсность, однородность, форму частиц, а эти характеристики в той или иной степени отразятся на химической активности, гигроскопичности, растворимости, адсорбционной способности и других свойствах ЛВ. Форма кристаллов находится в зависимости от природы, степени чистоты растворителя, температурных условий и продолжительности процесса кристаллизации, наличия сопутствующих веществ.

# Условия, необходимые при организации производства для улучшения стабильности ЛС:

- стабильность различных полиморфных модификаций, условия их превращения и выделения в физическом устойчивом состоянии. 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.
- создание избытка до 110-120% для производственных целей лекарственного вещества в лекарственном препарате (его вносят при получении лекарственного препарата с учетом снижения активности лекарственного вещества при хранении до 80-90%; оно допускается в фармакопеях в пределах 90-110% 80-120% для таких групп лекарственных средств, как гормоны, витамины, антибиотики, у которых часто трудно или невозможно повысить стабильность с помощью традиционных методов при очень малых дозах лекарственного вещества).

## **Условия, необходимые при организации производства для улучшения стабильности ЛС:**

- 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.

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.

Требования ГФ к условиям хранения должным образом не унифицированы и не охватывают всех лекарственных веществ.

Это потребовало создания специальных нормативных документа, систематизирующего условия хранения различных групп лекарственных веществ в зависимости от их свойств и воздействия различных факторов внешней среды.

Этим нормативным документом является приказ № 706н от 23 августа 2010 года, который ввел в действие «**Правила хранения лекарственных средств**». Согласно этому документу, все лекарственные средства в зависимости от физических и физико-химических свойств воздействия на них различных факторов внешней среды делят на следующие группы:

- *требующие защиты от света* хранят в таре из светозащитных материалов в темном помещении или шкафах;
- *от воздействия влаги* хранят при температуре до +15°C, в плотно укупоренной таре из материалов, непроницаемых для паров воды (стекла, металла, алюминиевой фольги, толстостенной пластмассовой таре). Лекарственные вещества с выраженными гигроскопическими свойствами следует хранить в стеклянной таре с герметичной укупоркой, залитой сверху парафином;

- ***от улетучивания и высыхания*** - йод, йодоформ, камфара, ментол, хлоралгидрат, этиловый спирт, аммиак, перекись водорода - следует хранить в прохладном месте, в герметически укупоренной таре из непроницаемых для улетучивающихся веществ материалов (стекла, металла, алюминиевой фольги, толстостенной пластмассовой таре);
- ***от повышения и понижения температуры*** (40% раствор формальдегида, инсулина) хранят в соответствии с температурным режимом согласно требованиям НД;
- ***от газов, содержащихся в окружающей среде*** (фенолы, ферменты, вещества с неопределенными связями, серосодержащие соединения) хранят в герметически укупоренной таре из материалов, непроницаемых для газов, по возможности заполненной доверху;

- **хранение пахучих, красящих веществ.** Пахучие лекарственные средства хранят в герметически закрытой таре, непроницаемой для запаха. Красящие лекарственные средства (бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, индигокармин) следует хранить в специальном шкафу в плотно укупоренной таре;

- **хранение лекарственного растительного сырья** осуществляется в сухом, хорошо проветриваемом помещении;

- **хранение дезинфицирующих веществ** осуществляют в герметично укупоренной таре в изолированном помещении вдали от помещений хранения пластмассовых, резиновых и металлических изделий и помещений получения дистиллированной воды;

- **хранение огнеопасных, взрывоопасных и легковоспламеняющихся веществ.**



# Транспортировка

должна проводиться с учетом возможного влияния факторов внешней среды на стабильность лекарства.

Условия транспортировки лекарственного средства должны соответствовать условиям, предписанным в НД.

Транспортировка лекарственных веществ особенно по железной дороге и морским или речным транспортом связано с воздействием низких или высоких температур.

В паровых трюмах в условиях тропического климата температура может достигать 65°C.

## **5. Способы повышения стабильности лекарственных средств**

Методы стабилизации можно разделить на три группы:

- **физические**
- **химические**
- **антимикробные.**

Выбор метода обуславливается природой и свойствами лекарственного вещества, видом лекарственной формы, физиологической целесообразностью, уровнем развития технологии производства лекарственного средства.

# Физическая стабилизация

Основана на изолировании лекарственных веществ от влияния внешних факторов, ускоряющих химические процессы, ведущие к разложению препаратов (гидролиз, окисления-восстановления, изомеризация и др.).

Замедление реакции гидролиза достигается максимальным снижением влажности лекарств.

## **Физические методы стабилизации реализуются следующим образом:**

- обезвоживанием чувствительных к влаге ЛС, ампулирование или герметизация упаковок. Например, используется сублимационная сушка термолабильных веществ. Так водный раствор бензилпенициллина сохраняет свою активность 1-2 суток, в то время как обезвоженный препарат активен в течение 2-3 лет. Ампулирование растворов может осуществляться в токе инертных газов. Возможно нанесение защитных покрытий на твердые гетерогенные системы (таблетки, драже, гранулы), а также микрокапсулирование.
- использованием неводных растворителей;
- перекристаллизацией исходных веществ;
- обработкой растворов адсорбентами (наиболее часто используется активированный уголь марки А, который сорбирует как низкомолекулярные химические примеси, так и высокомолекулярные соединения, в частности пирогенные вещества);

- уменьшением содержания кислорода в растворах (кипячение воды с последующим быстрым охлаждением обеспечивает 1,4 мг кислорода в 1 л воды; использование инертной атмосферы позволяет снизить его содержание до 0,18 мг в 1 л);
- уменьшением содержания оксида углерода (IV) в растворах (кипячение воды с последующим быстрым охлаждением и использование инертной атмосферы очень важно для растворов тех лекарственных веществ, которые разлагаются в присутствии оксида углерода (IV), в частности эуфиллин, гексенал и др.);
- применением специальных технологических схем, повышением качества проводимых операций, степени чистоты сырья и промежуточных веществ;
- поиском вспомогательных веществ (подбор основ, растворителей, эмульгаторов, консервантов, антиоксидантов и др.), оптимальных для изготовления лекарственных форм;
- использованием новых типов упаковок (например, одноразовых герметичных упаковок для глазных капель) и защитных покрытий таблеток (многослойных, из биополимеров и др.).

Для повышения светозащитных свойств используют двойную упаковку из комбинированных материалов, в которых наружный слой окрашенный или непрозрачный, а внутренний – прозрачный.

Сочетают также прозрачный полимер и упаковку из фольги. Полиэтилен отличается высокими защитными свойствами. Небольшие добавки наполнителей или красителей в полиэтилен полностью обеспечивают защиту лекарственных веществ от воздействия света при всех длинах волн.

Методы физической стабилизации являются наиболее физиологически оправданными и предпочтительными с позиций концепции биофармации, особенно для лекарственных средств с высокоактивными субстанциями.

# Химическая стабилизация

Основана на введении в лекарственную форму веществ, предотвращающих или замедляющих химические процессы (гидролиз, окислительно-восстановительные реакции, каталитическое влияние примесей, декарбоксилирование, рацемизацию, полимеризацию и др.), приводящие к разложению лекарственных препаратов.

Разработка конкретных путей стабилизации возможна после исследования кинетики процессов, происходящих в лекарственных веществах и лекарственных формах под влиянием различных факторов.

Подбор необходимого стабилизатора осуществляют эмпирически, поскольку механизм процессов, происходящих под действием стабилизаторов, не всегда исследован.

При этом учитывают, что процессы разложения лекарственных веществ зависят как от их химической структуры, так и от влияния различных внешних факторов (класса и марки стекла флакона, наличия кислорода в воде и растворителях, рН растворов, температуры и времени стерилизации, наличия ионов тяжелых металлов и др.).

В качестве стабилизаторов используют вещества различной химической природы, причём некоторые из них являются лекарственными средствами.

Стабилизаторами могут быть неорганические вещества: *кальция хлорид, калия фосфат* однозамещенный и органические соединения: *ацетат натрия, этанол, глицерин, поливиниловый спирт, этиленгликоль, лактоза, глюкоза, мочеви́на, тиомочеви́на, метионин, цистеин, лимонная кислота, аскорбиновая кислота.*

Весьма эффективными стабилизаторами являются органические вещества гетероциклической структуры: *поливинилпирролидон, антипирин, анальгин, изониазид, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, кофеин.*



**По механизму стабилизирующего действия все *стабилизаторы* можно разделить на несколько групп**

- **Антиоксиданты**
- **Комплексообразователи**
- **Клатратообразователи**
- **Другие стабилизаторы**

# Антиоксиданты

- сильные восстановители, обладающие более высокой реакционной активностью по отношению к кислороду, чем лекарственные вещества.

Поэтому их иногда называют прямыми антиоксидантами.

Окисляясь сами, антиоксиданты предохраняют лекарства от окисления.

В качестве антиоксидантов используют:

*натрия гидросульфит, натрия сульфит, натрия тиосульфат, цистеин, метионин, ронгалит, аскорбиновую кислоту, и др.*

Механизм стабилизирующего действия различных антиоксидантов весьма сложен и не во всех случаях одинаков, что обусловлено не только природой антиоксидантов и лекарственных веществ, но и наличием в растворах микропримесей тяжёлых металлов, действием света и тепла, содержанием кислорода, значением рН и др. В фармацевтической практике ингибиторы, прерывающие цепную реакцию, не применяются, так как они эффективны только при отсутствии кислорода.

Для стабилизации легкоокисляющихся веществ предложено использовать ВМС. В среде этих веществ замедляется окисление и другие реакции. Объясняется это проникновением низкомолекулярных лекарственных веществ внутрь молекул высокополимера, что обуславливает уменьшение их реакционной способности.

## Комплексообразователи

– это различные химические вещества, которые связывают примеси ионов металлов ( $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  и др.), катализирующих окислительно-восстановительные реакции.

Образующиеся комплексы практически не диссоциируют на ионы.

В качестве комплексообразователей наиболее часто используют: *многоосновные карбоновые кислоты, оксикислоты (лимонная, виннокаменная, салициловая) и их соли, трилон Б, тетацин, унитиол, некоторые аминокислоты, тиомочевина и другие вещества.*

Комплексоны являются *косвенными антиоксидантами*. С их помощью стабилизируют растворы производных салициловой кислоты, фенотиазина, кислоты изоникотиновой, адреналина, глюкозы, некоторых антибиотиков, витаминов, рентгеноконтрастных и других лекарственных препаратов.

## Клатратообразователи

образуют соединения вследствие внедрения молекул одного вещества в полости соответствующих размеров, имеющиеся в кристаллической решётке другого вещества.

Для выполнения функции «хозяина» наиболее пригодны *мочевина, тиомочевина, циклодекстрины, холевые кислоты, оксифлавоны, целлюлоза и другие вещества, внутренний диаметр молекул у которых 5-10 нм и более.*

Наиболее перспективны такие клатратообразователи, как циклодекстрины, представляющие собой продукты ферментного расщепления крахмала.

Наряду со стабилизацией летучих, окисляющихся лекарственных веществ, с помощью соединений внедрения можно жидким лекарственным веществам придать форму твердого каркаса.

Тогда устойчивость к действию кислорода, влаги, нагреванию и других внешних факторов будет определяться физико-химическими свойствами «хозяев».

## **Факторы, способные влиять на гидролиз компонентов в лекарственном средстве:**

- химическая природа лекарственных и вспомогательных веществ;
- наличие примесей легко гидролизующихся металлов (алюминия, железа, цинка и др.);
- температурные условия на всех этапах изготовления и хранения лекарственного средства;
- природа растворителя (его диэлектрическая постоянная, способность к донорно-акцепторным взаимодействиям);
- рН и ионная сила раствора.

# Антимикробная стабилизация

Ряд лекарственных веществ и особенно лекарственных форм служат хорошей средой для развития микроорганизмов, среди которых могут быть не только сапрофиты, но и патогенные микроорганизмы.

Микробному загрязнению способствуют вспомогательные вещества (крахмал, сахара и др.). Микроорганизмы, в том числе и патогенные, могут быть внесены в лекарственные средства с сырьём, технологической водой, во время фасовки, упаковки, при перевозке, хранении, применении и т.д.

# Предотвратить микробное загрязнение можно:

- ✓ соблюдая асептические условия приготовления лекарств,
- ✓ проводя стерилизацию или сочетая тот и другой способ.
- ✓ различные технологические приёмы, в частности герметизация одноразовых доз предварительно простерилизованных лекарств.
- ✓ добавлением *консервантов* — веществ, оказывающих бактериостатическое и бактерицидное действие.

Консерванты вводятся в лекарственную форму, как правило, перед стерилизацией растворов.

Их действие может обуславливаться блокированием сульфгидрильных групп, нарушением клеточных мембран, коагуляцией белка, а также химическим антагонизмом.



**Консерванты, использующиеся для стабилизации лекарственных средств, должны удовлетворять следующим требованиям:**

- обеспечивать широкий спектр антимикробного действия;
- не обладать токсическим или раздражающим действием;
- быть совместимыми с лекарственными и вспомогательными веществами;
- быть устойчивыми во времени;
- не влиять на органолептические характеристики лекарственного средства.

Наиболее распространенными консервантами являются неорганические соединения: борная кислота, натрия тетраборат декагидрат, соли тяжёлых металлов, пероксид водорода;

органические соединения: фенолы, этиловый спирт, бензойная кислота, натрия бензоат, а также *парабены* сложные эфиры кислоты *n*-гидроксибензойной (*нипагин* – метиловый эфир, *нипазол* – пропиловый, *бутабен* – бутиловый), соли четвертичных аммониевых оснований (бензалкония хлорид, бензэтония хлорид, цетилпиридиния хлорид, додецилдиметилбензиламмония хлорид) и др.

Пользуясь консервантами, всегда следует иметь в виду, что некоторые из них являются токсичными веществами или обладают аллергическим, канцерогенным, мутагенным действием. Поэтому следует строго контролировать концентрацию консервантов.

Одним из методов антимикробной стабилизации ЛС является *стерилизация*.

В зависимости от устойчивости растворов к стерилизации ЛС принято делить на три группы:

- вещества могут подвергаться термической стерилизации без добавления стабилизаторов (димедрол, глицерин, ацеклидин, ихтиол, калия иодид, кальция хлорид, кислота борная, кислота никотиновая, натрия гидрокарбонат, натрия хлорид, фурацилин и др.);
- вещества могут подвергаться термической стерилизации после добавления стабилизаторов (сульфацил-натрий, физостигмина салицилат, салюзид растворимый и др.);
- вещества не устойчивы при термической стерилизации и изготавливаются асептически без дальнейшей стерилизации (протаргол, колларгол, химопсин, трипсин, пенициллин и др.);
- в асептических условиях также готовятся растворы лекарственных веществ, для которых не определены режимы стерилизации.

## **6. Сроки годности лекарственных веществ. Методы ускоренного определения стабильности лекарственных средств**

**Под сроком годности (*shelf life*) лекарственных средств** понимают период времени, в течение которого лекарственные средства полностью отвечают всем требованиям НД, в соответствии с которой они были выпущены и хранились.

По истечении срока годности лекарственный препарат (средство) не может быть использован.

**Срок хранения (*expiry date*)** – дата, указанная на индивидуальной упаковке фармацевтического продукта, вплоть до которой включительно готовое лекарственное средство должно отвечать требованиям стандарта качества при условии правильного хранения. Эта дата устанавливается для каждой серии путем прибавления срока годности к дате изготовления. После этой даты препарат не подлежит употреблению.

**Первоначальный срок годности (*provisional/tentative shelf life*)** – срок годности, установленный временно, в связи с тем, что к моменту регистрации нового лекарственного средства еще не получены результаты испытаний стабильности в полном объеме.

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

Срок годности готовых лекарственных средств заводского изготовления, как правило, равен 2-5 годам, но может быть и более. Более короткие сроки годности имеют лекарственные формы, приготовляемые в аптеках. Стабильность субстанций значительно выше, чем лекарственных форм.

# Методы определения стабильности

**Классический метод** - заключается в том, что лекарственное средство хранят в течение периода, отводимого на его реализацию (обычно 2-5 лет).

Через определённые промежутки времени оценивают его качество. Затем дают заключение об оптимальном сроке хранения.

Основной недостаток этого метода – на эксперимент уходит несколько лет.

# Методы определения стабильности

**Метод ускоренного хранения** (старения) позволяют за 15-115 дней при 40-70°C установить сроки хранения препаратов, которые, как правило, совпадают с результатами, полученными при хранении лекарственных веществ при комнатной температуре в течение 3-5 лет.

Используя факторы ускоряющего воздействия на протекание химических реакций (свет, влажность, рН среды, присутствие окислителей и др.) в течение относительно короткого промежутка времени устанавливают количественные изменения состава лекарственного средства и определяют оптимальные параметры условий хранения лекарственных средств.

Этот метод основан на изучении кинетики реакций разложения лекарственных веществ.

Зависимость скорости реакции от температуры определяется либо правилом Вант-Гоффа, либо уравнение Аррениуса.

Правило Вант-Гоффа: при повышении температуры на 10°C скорость химической реакции возрастает в 2-4 раза

Определение ведут в климатических шкафах автоматически создающих заданные условия хранения: температуру, влажность, свет.

Наиболее высокая температура экспериментального хранения не должна превышать пределов, за которыми происходят изменения агрегатного состояния лекарственного средства или разрушение упаковочного материала.

Исходя из указанного, для экспериментального хранения индивидуальных веществ, таблеток, инъекционных растворов рекомендуют предельную температуру в 60°C.

При этом воздействие света на испытуемые образцы должно быть исключено.



Сроки годности на готовые лекарственные формы устанавливаются независимо от сроков годности основного вещества.

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

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

Порядок определения первоначального срока годности лекарственного средства приведен в ГФ XII.

При исследовании стабильности лекарственной формы изучают не только устойчивость основного вещества, но и его совместимость с компонентами, входящими в состав лекарственной формы.

При этом обязательно определяют: степень изменения физических и химических свойств лекарственного средства (внешний вид, температура плавления или кипения, химический состав или количественное содержание компонентов и т.д.) при нагревании и охлаждении, при взаимодействии с влагой, кислородом или другими компонентами воздуха, при воздействии прямого и рассеянного света; гигроскопичность лекарственного средства; токсичность или другой показатель вредного физиологического воздействия на организм.

Устанавливают оптимальные требования к таре, упаковке, условиям хранения лекарственного средства, а также необходимые ограничения по температурному режиму хранения.

Определение сроков годности лекарственного средства проводят на трёх его сериях.

Наблюдения за качеством образцов должно проводиться по показателям, предусмотренным требованиями НД каждые 6 месяцев при обычных для данного препарата условиях.

На основании полученных экспериментальных данных определяют первоначальный срок годности с указанием вида упаковки, требуемых условий хранения и транспортировки и вносит эти данные в проект НД.

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

Перед закладкой на хранение исследуемые лекарственные средства подвергают полной проверке в объёме требований действующей НД.

При последующих проверках показатели, которые не могут измениться во время хранения, не определяют (например, содержание примесей сульфатов, хлоридов и т.д.)

Образцы изучаемых лекарственных средств, заложенные на хранение, затем подвергают проверке:

- при сроке годности по НД до 1 года – через каждые 3 месяца;
- при сроке годности до 3 лет – через каждые 6 месяцев;
- при сроке годности выше трёх лет – через каждые 12 месяцев.

Образцы изучаемых лекарственных средств должны храниться посерийно в специальном помещении при строгом соблюдении определённых условий, которые должны соответствовать требованиям действующей НД.

На основании полученных данных промышленное предприятие, изучающее стабильность лекарственного средства, делает выводы и предложения, обоснованные аналитическими данными.