

Лекція 9. Стабільність та строки придатності ЛЗ. Концепція біофармації.

Література до лекції : Курс лекцій «Фармацевтична хімія» стор.
24-26, 61-64.

<https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-6-2004/>

<https://www.apteka.ua/article/144942>

<https://www.apteka.ua/article/145131>

Стабільність та строк придатності ЛЗ

Строк придатності лікарських засобів – час, протягом якого ЛЗ повністю відповідають усім вимогам НТД, у відповідності до якої вони були випущені та зберігались. Початковою датою відліку строку придатності є дата його випуску. Строк придатності і стабільність тісно пов'язані між собою. Строк придатності науково обґрунтований дослідженнями процесів розпаду ЛР при зберіганні. Строки придатності регламентуються і публікуються в спеціальному фармакопейному регламенті.



Фактори, що впливають на строк придатності ЛЗ:

- **Склад ЛЗ.** Строки придатності індивідуальних ЛР, як правило, вищі за строки придатності комбінованих ЛЗ.
- **Упаковка** повинна бути максимально інертною до взаємодії з ЛЗ та надійно захищати його від впливу зовнішніх факторів, що можуть сприяти його розкладу.



Умови зберігання. Строк придатності ЛП завжди наведений при складських умовах зберігання (при температурі, що не перевищує 25⁰С та певній вологості в приміщенні). Якщо ЛЗ потребує спеціальних умов зберігання (вони наведені на упаковці), строк придатності відповідає саме таким умовам (наприклад, більшість мікробіологічних ЛЗ треба зберігати за низьких температур).



Засоби підвищення стабільності ЛЗ

Для підвищення стабільності ЛЗ застосовують **три групи методів: фізичні, хімічні та антимікробні**. Метод обирають у відповідності до природи та властивостей певного ЛП.

- **Фізичні методи** забезпечують ізоляцію ЛП під зовнішніх факторів:
- герметизація упаковок, ампулювання;
- використання нових видів упаковок (біополімери, багатошарові упаковки, капсулювання тощо)
- зневоднення чутливих до вологи речовин;
- використання неводних розчинників;
- очистка від домішок;
- зменшення рівня кисню в препараті;

Фізичні методи стабілізації ЛЗ є найбільш фізіологічно виправданими, безпечними для людини.

Хімічні методи ґрунтуються на додаванні до ЛП речовин, що сповільняють процеси його розкладу. Такими речовинами є **антиоксиданти, стабілізатори, речовини, що здатні до комплексоутворення.**

Антиоксиданти – речовини, які здатні запобігати окисненню ЛЗ.

Антиоксиданти прямої дії:

блокують ланцюгові реакції (шляхом реакцій з вільними радикалами);

мають більш низький окислювально-відновний потенціал, ніж діюча або допоміжна речовина, яку вони захищають (окиснюються легше за інші речовини), до них відносяться натрію сульфід, аскорбінова кислота, токоферол, цистеїн, метіонін тощо.

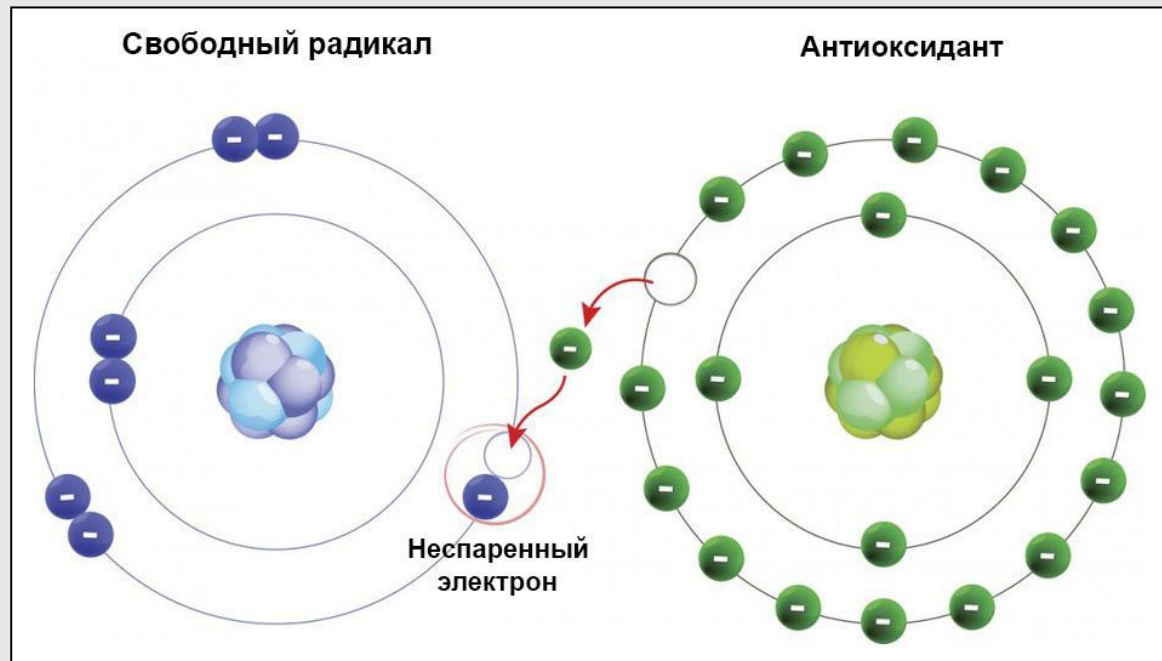
Ефективність антиоксидантів прямої дії можна підвищити додаванням до ЛП спеціальних речовин – **синергістів**, зокрема таких, які здатні до комплексоутворення.

До них відносять багатоосновні кислоти та їх солі, наприклад, лимонну, винну кислоти, динатрію едетат тощо. Вони зв'язують в міцні комплексні сполуки іони металів, що можуть міститися в ЛП (катиони металів є каталізаторами окиснення). Подібні речовини називають *антиоксидантами непрямої дії*. Антиоксиданти додають для стабілізації розчині адреналіну, деяких антибіотиків, вітамінів, глюкози, діагностичних засобів тощо.

До **стабілізаторів** відносять такі речовини як спирт етиловий, гліцерин, натрію хлорид, натрію ацетат, калію дигідрофосфат тощо.

Функція стабілізатора може полягати у поліпшенні розчинності ЛЗ, створенні оптимального рН середовища, попередженні окисно-відновних процесів, уповільненні процесу гідролізу та ін.

Хімічні методи застосовують, як правило, для стабілізації ін'єкційних розчинів. Стабілізацію ЛЗ здійснюють у багатьох випадках комплексно, тобто застосовують декілька стабілізаторів різного типу.



Антимікробна стабілізація включає створення асептичних умов виготовлення ЛЗ, їх стерилізацію та застосування консервантів, що попереджують розмноження патогенної мікрофлори.

Стерилізація – процес позбавлення ЛЗ від життєздатних мікроорганізмів та їх спор. Процес стерилізації не повинен змінювати фармакологічні властивості ЛЗ, тому *обираючи цей метод потрібно вважати на термічну стійкість ЛР, її властивості, об'єм та вагу ЛП.*

Застосовують різні типи **термічної стерилізації**, а також **стерилізацію УФ-опромінюванням, радіаційну стерилізацію, бактеріальну фільтрацію**. Бактеріальна фільтрація полягає у тому, що мікробні клітини і спори можуть бути відокремлені від рідини механічним шляхом – фільтруванням крізь спеціальні фільтри. Цей метод стерилізації включений в ДФУ для стерилізації термолабільних розчинів (розчини антибіотиків, ферментів тощо).



Застосування консервантів. Консерванти для ЛП повинні задовольняти наступним вимогам: мати широкий спектр антимікробної дії, не мати токсичної або подразнюючої дії, бути сумісними з ЛР та допоміжними речовинами, не впливати на фармакологічні характеристики ЛЗ. Асортимент консервантів для застосування в фармацевтичній промисловості досить обмежений цими вимогами. ДФУ допускає в якості консервантів натрію тетраборат, борну кислоту, етанол, фенол; хлороформ, парабени (ніпагін, ніпазол), кислоту сорбінову тощо.

Консервант застосовується в концентрації, яку потрібно обґрунтувати в плані ефективності та безпеки таким чином, щоб застосовувалась мінімальна концентрація консерванту, яка забезпечує необхідний рівень ефективності.



Коецепція біофармації

Біофармація – розділ фармацевтичної науки, що вивчає взаємозв'язок між фізико-хімічними властивостями лікарських засобів в конкретній ЛФ і їх фармакологічною дією. Згідно цієї концепції метою пошуку стає не тільки ЛР, а ЛП в цілому, як система, в якій здійснюється оптимальне сполучення БАР, допоміжних речовин, лікарської форми тощо.

Біофармація

- вивчає взаємозв'язки ліків як фізично-хімічних систем та організму як біологічної системи
- використовує біологічні об'єкти та біотехнології при виробництві ЛП.

Згідно концепції біофармації на фармакологічну активність ЛП впливають:

1. **Хімічний склад ЛП (сіль, кислота, основа, комплексна сполука тощо).**
2. **Дисперсність ЛР** (розмір частинок, їх однорідність і форма) може впливати на швидкість розчинення та всмоктування ЛЗ, а тим самим і на його активність.

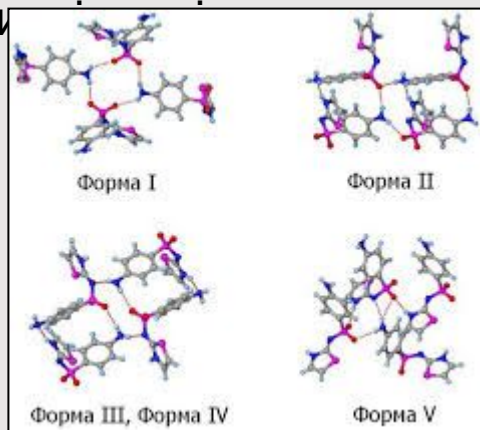
Для характеристики дисперсних систем вживають поняття **ступінь подрібненості**, чи **ступінь дисперсності**, системи **$D = 1/a$** , де a – розмір часточок.

З рівняння випливає – чим більший ступінь дисперсності, тим менший розмір часточок і навпаки.



3. Поліморфізм – (від грецьк. poli - багато, morphe - форма) це здатність речовин утворювати кілька кристалічних модифікацій, які відрізняються за кристалічною структурою (мають різну форму кристалів, клас симетрії), внаслідок чого вони мають різні фізичні властивості та різну біологічну активність.

Утворення численних поліморфних модифікацій пояснюється різними умовами перебігу технологічних процесів (температура, тиск, природа розчинника, характер наявних домішок тощо) при отриманні активних речовин, особливо при кристалізації та очищенні, сушінні, подрібненні, грануляції, таблетуванні. *Явище поліморфізму має широке розповсюдження в природі серед багатьох органічних речовин, особливо серед гормонів, антибіотиків, сульфаніламідів, похідних барбітурової і салицилової кислот та ін. Так, рибофлавін та норсульфазол мають по 2, кортизон ацетат — 5, ацетилсалицилова кислота — 6 поліморфних форм, які мають різну розчинність, $T_{пл}$ стійкість до окиснення та деструктивних процесів тощо.* Така відмінність за фізичними властивостями, в свою чергу, впливає як на швидкість і ступінь абсорбції діючих речовин, так і на стабільність ЛП. Знання явища поліморфізму є важливим розліпом біофармації і дозволяє активно впливати на ефекти



4. Сольватація. Наявність чи відсутність молекул кристалізаційної води (або іншого розчинника) в складі молекули ЛЗ також призводить до певних змін його властивостей: розчинності, гігроскопічності тощо.

5. Лікарська форма має значний вплив на процес всмоктування ЛП.

За швидкістю вивільнення ЛР пероральні ЛФ можна розташувати у наступній послідовності:

розчини > суспензії > капсули > таблетки > таблетки з оболонкою.

6. Допоміжні речовини (ДР) – це група речовин природного або синтетичного походження, що допомагають одержати ЛФ з необхідними фізико-хімічними властивостями та фармакологічними характеристиками. ДР здатні не тільки впливати на активність ЛЗ, а навіть змінювати характер їх дії. Наприклад, домішки кальцію карбонату значно знижують активність деяких судинорозширюючих засобів, кальцію силікат та карбонат сприяють гідролізу молекули ацетилсаліцилової кислоти за наявності навіть слідів вологи.

Наукове обґрунтування раціонального використання ДР має значення під час розроблення складу будь-яких ліків з метою поліпшення фізико-хімічних характеристик, підвищення стабільності, пролонгування дії тощо.

Формування нового напрямку, або другого періоду розвитку біофармації, розпочалося наприкінці ХХ ст. Він характеризується використанням широкого арсеналу **біологічних об'єктів** і величезного потенціалу **біотехнологій фармацевтичної промисловості**.

Як біологічні об'єкти починають використовувати мікроорганізми, клітини та тканини людей, тварин, рослин, комах, дріжджі, генно-інженерні штами мікроорганізмів, моноклональні антитіла, ДНК, РНК тощо, а як технологічні процеси – культивування, ферментацію, біотрансформацію, селекцію, клітинну та генну інженерію.

Таким чином, біологічна фармація – це не тільки напрямок у фармації, що вивчає взаємозв'язки ліків як фізично-хімічних систем та макроорганізму як біологічної системи, але й науково-практичний напрямок, що використовує біологічні об'єкти та біотехнології при виробництві ЛП.

