



Εθνικόν και Καποδιστριακόν Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας

ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Εισαγωγή στη Σταθερότητα



Ιωάννης Ντότσικας

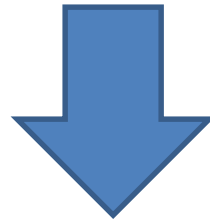
Αν. Καθηγητής

Τι είναι η σταθερότητα ενός φαρμακευτικού προϊόντος;



Ως **σταθερότητα** ορίζεται η δυνατότητα του φαρμακευτικού προϊόντος να παραμένει με τα χαρακτηριστικά του **αναλλοίωτα** για **καθορισμένο χρόνο**, σύμφωνα με τις εκάστοτε προδιαγραφές.

Τα χαρακτηριστικά αυτά αφορούν **χημικές, φυσικές, φυσικοχημικές, θεραπευτικές, τοξικολογικές** και **микροβιολογικές** ιδιότητες του φαρμάκου



Έλεγχος σταθερότητας των φαρμακευτικών προϊόντων

Ιδιοσκευάσματα

Παρασκευάζονται από τη Φαρμακοβιομηχανία για ευρεία χρήση

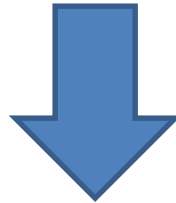
Γαληνικά σκευάσματα

Παρασκευάζονται από το Φαρμακοποιό:

1. Εντός Φαρμακοποιίας
 2. Εκτός Φαρμακοποιίας (κατόπιν συνταγής Γιατρού)
- για συγκεκριμένο ασθενή

Ασυμβασίες (ορατές χωρίς την ανάγκη ποσοτικοποίησης):

Ασπιρίνη + στεατικό μαγνήσιο



Οξικό οξύ (οσμή)

Η εισαγωγή του φασματοφωτομέτρου ήταν το καθοριστικό βήμα για την παρακολούθηση του φαινομένου.

Πολύ σημαντικά βήματα η ανάπτυξη χρωματογραφικών μεθόδων (TLC, HPLC)

Ορισμός FDA:

Σταθερότητα δραστικών ενώσεων ή φαρμακευτικών προϊόντων ορίζεται ως η δυνατότητα τους να διατηρούν:

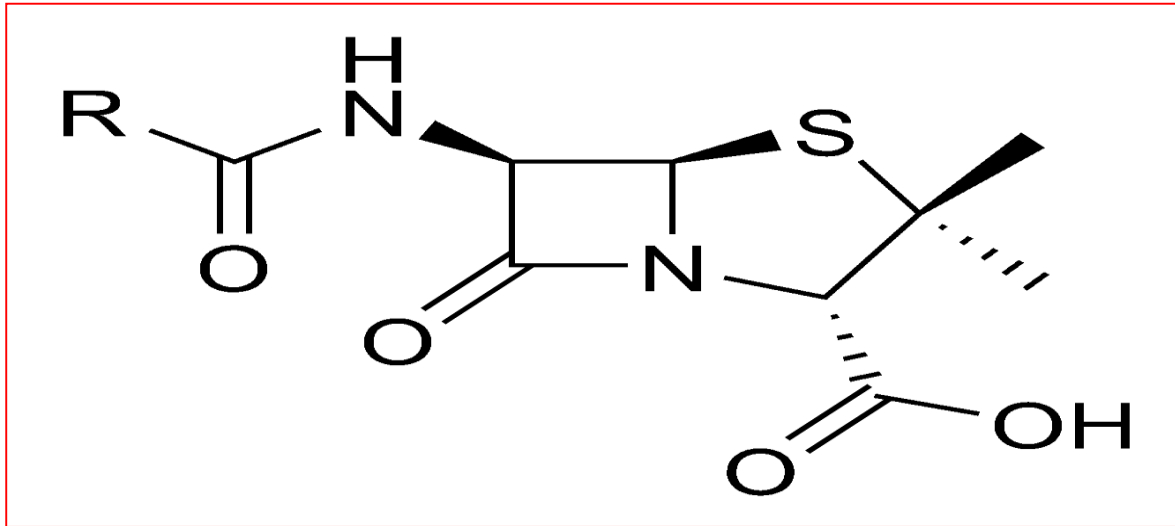
- την ακεραιότητα
- την ισχύ
- την ποιότητα και
- την καθαρότητά τους

σε όλη τη διάρκεια του **χρόνου ζωής τους**

FDA Draft Guidance for Industry Stability Testing and Drug Products, FDA, Rockville, 1998

Αποικοδόμηση των β-λακταμικών αντιβιοτικών

Πενικιλίνη: Διάνοιξη β-λακταμικού δακτυλίου



Η αστάθεια της ένωσης είναι ο λόγος για τον οποίο απαιτήθηκαν περίπου **20 έτη** ώστε η **Πενικιλίνη**, η δραστική *in vitro* ουσία, που είχε ανακαλύψει ο Φλέμινγκ, να καταστεί θεραπευτικά αποτελεσματική

Η σταθερότητα μπορεί να διαφέρει για κάθε φαρμακοτεχνική μορφή της **ίδιας** δραστικής ουσίας

π.χ. ένα σιρόπι μίας δραστικής ουσίας **A** μπορεί να είναι λιγότερο σταθερό από δισκία της ίδιας δραστικής ουσίας **A**.



Γιατί;

-Πάντα στην πίσω άκρη του μυαλού μας πρέπει να υπάρχει ο παράγοντας 'ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ'!!!

-Εξηγούνται πολλές οδηγίες χρήσης και γιατί πολλά φάρμακα γίνονται ακατάλληλα

Με τον **έλεγχο σταθερότητας** στη Φαρμακοβιομηχανία διασφαλίζεται η **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ & η ΑΣΦΑΛΕΙΑ** των φαρμακευτικών προϊόντων

Είναι υποχρεωτικός τόσο για τα νέα προϊόντα όσο και για αυτά που κυκλοφορούν χρόνια (σε **κάθε παρτίδα**) και γίνεται με διαδικασίες αυστηρά καθορισμένες από τις **Διεθνείς Κανονιστικές Διατάξεις Εναρμόνισης (ICH)**

Η σταθερότητα διαχωρίζεται στις παρακάτω κατηγορίες:

- **Χημική σταθερότητα**
- **Φυσική σταθερότητα**
- **Θεραπευτική σταθερότητα**
- **Τοξικολογική σταθερότητα**
- **Μικροβιολογική σταθερότητα**

• Η αστάθεια των φαρμάκων προκύπτει κυρίως από την αλληλεπίδρασή τους με στοιχεία του **περιβάλλοντος** όπου βρίσκονται, π.χ.

- τα μόρια **νερού**
- το **οξυγόνο** της ατμόσφαιρας
- **θερμοκρασία** του περιβάλλοντος
- και το **φως**

- **Υδρολύσεις**
- **Οξειδώσεις**
- **Ρακεμοποιήσεις**
- **Επιμεριώσεις**
- **Αφυδατώσεις - Ενυδατώσεις**
- **Αποκαρβοξυλιώσεις**
- **Αλληλεπιδράσεις δραστικών συστατικών - εκδόχων**

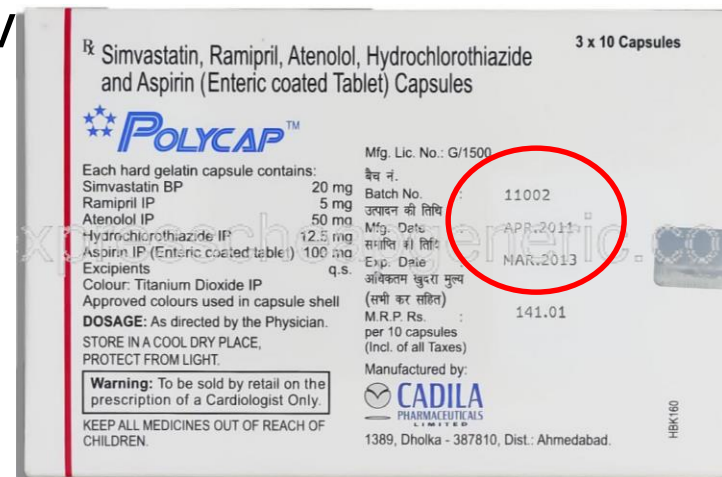
Χημικές αντιδράσεις που επηρεάζουν τη σταθερότητα

Διάρκεια σταθερότητας ή χρόνος ζωής (shelf life time)

Η περίοδος κατά την οποία ένα φαρμακευτικό προϊόν, **αν αποθηκευτεί σωστά**, αναμένεται να είναι σύμφωνο με τις προδιαγραφές που έχουν καθοριστεί από μελέτες σταθερότητας σε παρτίδες του προϊόντος.

Ο χρόνος ζωής χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της **ημερομηνίας λήξης** κάθε παρτίδας (συνήθως μέγιστη στα 5 έτη)

World Health Organization (WHO)

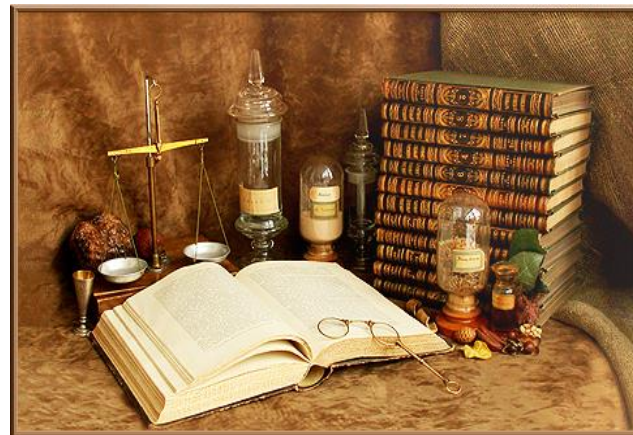


➔ Στην ημερομηνία λήξης η περιεκτικότητα **ΔΕΝ** πρέπει να είναι χαμηλότερη από το κατώτερο ανεκτό όριο (εφ όσον τηρούνται οι προδιαγραφές)

Κατώτερο ανεκτό όριο: Συνήθως 90 % της δηλούμενης περιεκτικότητας

-Η ημερομηνία λήξης αναγράφεται **ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΑ** σε κάθε φαρμακευτικό προϊόν, μετά από οδηγία του FDA το 1971

-Κανένα φαρμακευτικό προϊόν (δραστικό συστατικό, έκδοχο, περιέκτης) δεν μπορεί να θεωρείται σταθερό για απεριόριστο χρονικό διάστημα



Φυσική Σταθερότητα

Η φυσική (φυσικοχημική) σταθερότητα υπονοεί πως:

Το προϊόν έχει διατηρήσει τις φυσικές του ιδιότητες στο χρόνο ζωής του και δεν έχει υποστεί καμία αλλαγή στην εμφάνιση, στη σκληρότητα/ευθρυπτότητα, το μέγεθος των σωματιδίων κτλ.

Είναι σημαντική γιατί επηρεάζει:

- την εμφάνιση του φαρμάκου
- την ομοιομορφία περιεχομένου
- το ρυθμό αποδέσμευσης του φαρμάκου



Τι εξετάζουμε στη φυσική σταθερότητα:

Πόσιμα διαλύματα

- αλλαγή ή απώλεια φυσικής **οσμής** και **γεύσης** (π.χ. ύπαρξη νέας γεύσης από αλληλεπίδραση με τον περιέκτη)
- αλλαγή ή απώλεια **χρώματος**
- αλλαγή **πυκνότητας**
- ύπαρξη **ιζήματος**



Τι εξετάζουμε στη φυσική σταθερότητα:

Ενέσιμα διαλύματα

- αλλαγή ή απώλεια **χρώματος**
- αλλαγή **πυκνότητας**
- ύπαρξη **θολερότητας** ή **ιζήματος**
- αλλαγή **pH**
- απώλεια **στειρότητας**
- ύπαρξη **πυρετογόνων**
- απώλεια **ισοτονικότητας**



Τι εξετάζουμε στη φυσική σταθερότητα:

Εναιωρήματα

- Απώλεια **δυνατότητας επαναδιασποράς**
- Σχηματισμός **συμπαγούς ιζήματος (cake)**
- Αλλαγή χρώματος



Τι εξετάζουμε στη φυσική σταθερότητα:

Γαλακτώματα

- απώλεια ομοιογένειας
- διαχωρισμός 2 φάσεων
- **Αντιστροφή** φάσεων
- αλλαγή χρώματος/εμφάνισης
- αλλαγή ταχύτητας απελευθέρωσης δραστικού συστατικού
- απώλεια **στεριότητας**



Τι εξετάζουμε στη φυσική σταθερότητα:

Δισκία/καψάκια

- αλλοίωση **χρώματος**
- αλλοίωση **σκληρότητας/ευθρυπτότητας**
- αλλαγή **χρόνου αποσάρθρωσης**
- αλλαγή **περιεκτικότητας σε υγρασία**
- αλλαγή **χρόνου διαλυτοποίησης**



Κρυστάλλωση των άμορφων (μη κρυσταλλικών) μορφών

Μορφοποίηση των δυσδιάλυτων στο νερό δραστικών σε άμορφη κατάσταση (καλύτερη υδατοδιαλυτότητα)

Λόγω χαμηλότερης ελεύθερης ενέργειας της κρυσταλλικής μορφής, οι άμορφες δομές τείνουν (σε βάθος χρόνου) στις θερμοδυναμικά σταθερότερες κρυσταλλικές



επηρεάζοντας τα χαρακτηριστικά απελευθέρωσης από τη Φ/Τ μορφή (διαφορετική διαλυτοποίηση)

Αλλαγή της κρυσταλλικής κατάστασης

Αντίστοιχα με την προηγούμενη αλλαγή, είναι δυνατή η μετάβαση από μία κρυσταλλική κατάσταση σε μία άλλη (πολυμορφικές μορφές φαρμάκων, polymorphs) με σημαντικές διαφορές μεταξύ τους



επηρεάζοντας τα χαρακτηριστικά απελευθέρωσης από τη Φ/Τ μορφή (διαφορετική διαλυτοποίηση)

Η θερμοκρασία και η υγρασία παίζουν καθοριστικό ρόλο

Τι εξετάζουμε στη φυσική σταθερότητα:

Ημιστερεά (αλοιφές, υπόθετα)

- αλλοίωση **χρώματος**
- αλλοίωση **σκληρότητας**
- αλλαγή **σχήματος**
- αλλαγή **περιεκτικότητας σε υγρασία**
- εμφάνιση **οσμής**
- αλλαγή στο **μέγεθος των σωματιδίων**
- σχηματισμός **συσσωματωμάτων**



Χημική σταθερότητα

- Ελέγχεται αν το δραστικό συστατικό παραμένει **χημικά αναλλοίωτο** και αν η **περιεκτικότητά** του διατηρείται **εντός των ανεκτών ορίων**.
- Ο έλεγχος περιλαμβάνει τη **μελέτη του μηχανισμού**, της **κινητικής των αντιδράσεων** και τις αναλυτικές τεχνικές για τον προσδιορισμό των **δραστικών συστατικών** και των **προϊόντων διάσπασης**.



Τοξικολογική σταθερότητα

- Ορισμένα προϊόντα αποικοδόμησης των δραστικών συστατικών εμφανίζουν **τοξικότητα**

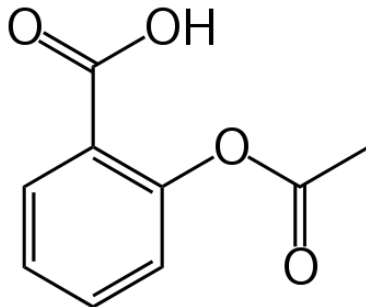
-Ο χρόνος ζωής των προϊόντων δεν εξαρτάται μόνο από τη **μείωση της περιεκτικότητας του δραστικού συστατικού**, ΑΛΛΑ και από τα ανώτερα ανεκτά από τον οργανισμό όρια της **τοξικής ουσίας** (δηλαδή από την ταχύτητα σχηματισμού του τοξικού προϊόντος αποικοδόμησης)

Όριο σταθερότητας – όποιο από τα δύο προσεγγίζει πρώτο το κατώτερο ανεκτό όριο

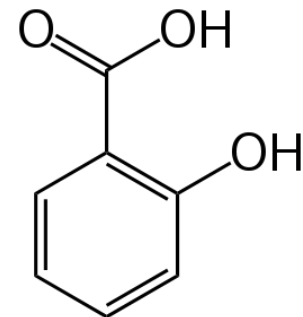
Τοξικολογική σταθερότητα

- Το **σαλικυλικό οξύ** είναι πρώτη ύλη, αλλά και προϊόν διάσπασης της ασπιρίνης.
- Είναι **ερεθιστικό** του γαστρεντερικού σωλήνα (κερατολυτικό!!!)
- Η ΒΡ περιορίζει το **ανεκτό όριο** περιεκτικότητας της ασπιρίνης σε σαλικυλικό οξύ σε **0,3%**

Ασπιρίνη



Σαλικυλικό οξύ



Μικροβιολογική σταθερότητα

- Ελέγχεται η **στειρότητα** του φαρμακευτικού προϊόντος και η **ανθεκτικότητα** στην ανάπτυξη μικροοργανισμών.

Πηγές μικροβιακής επιμόλυνσης

Νερό	Gram -: ψευδομονάδες, φλαβοβακτήριο
Αέρας	Σπόροι μούχλας: Penicillium, Aspergillus Σπόροι βακτηρίων: Bacillus
Άμυλα	κολοβακτηριοειδή
Ακατέργαστα υλικά	Salmonella
Προσωπικό	Κολοβακτηριοειδή, σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι

Θεραπευτική σταθερότητα

- Ελέγχεται με βιολογικούς ελέγχους.
- Προσδιορίζεται κατά πόσον η θεραπευτική δράση παραμένει αμετάβλητη μέχρι την ημερομηνία λήξης ΤΟΥ

Η παράμετρος η οποία μεταβάλλεται με ταχύτερο ρυθμό είναι αυτή που καθορίζει την ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Άμεσες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων - εκδόχων

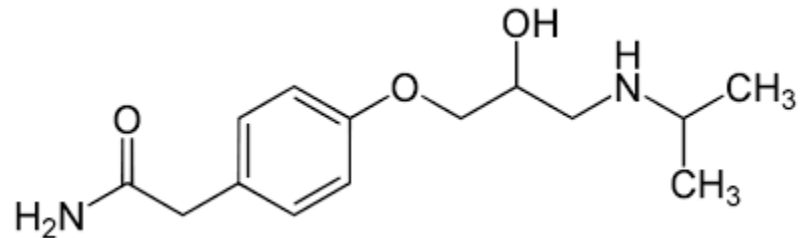
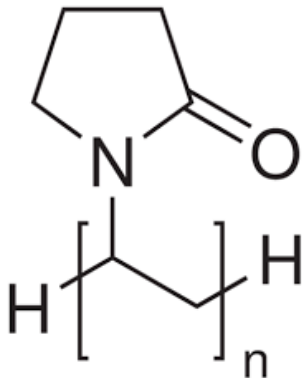
Άμεσες αλληλεπιδράσεις λαμβάνουν χώρα ευκολότερα όταν και τα 2 μέρη είναι σε υγρή κατάσταση και ιδίως σε υδατικά συστήματα (αυξημένη κινητικότητα)

Εναλλακτικά, η ικανότητα προσρόφησης υγρασίας μπορεί να ευνοήσει αυτές τις αλληλεπιδράσεις

Περιπτώσεις αλληλεπιδράσεων

Αλληλεπιδράσεις φορτίων. Ευδιάλυτα έκδοχα με ιονιζόμενες ομάδες μπορεί να αλληλεπιδράσουν με δραστικές που φέρουν ιονιζόμενες ομάδες προς σχηματισμό αδιάλυτων προϊόντων. Τέτοια έκδοχα είναι το αλγινικό νάτριο και η νατριούχος καρβοξυμέθυλο κυτταρίνη.

Αλληλεπιδράσεις δεσμών υδρογόνου. Χαρακτηριστική περίπτωση η πολυβινυλοπυρρολιδόνη και η ασυμβατότητά της με την ατενολόλη



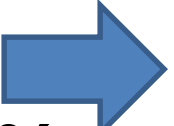
Αλληλεπιδράσεις με λακτόζη. Γίνεται ιδιαίτερη μνεία σε αυτή λόγω της εκτεταμένης χρήσης της. Αλληλεπιδρά με δραστικές ουσίες που περιέχουν πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς αμίνες

Αλληλεπιδράσεις με διοξείδιο του πυριτίου SiO_2 . Μπορεί να δράσει ως οξύ κατά Lewis (δέκτης ζεύγους ηλεκτρονίων) σε άνυδρες συνθήκες, ευνοώντας αντιδράσεις όπως η αφυδάτωση, η υδρόλυση, ο επιμερισμός, η κυκλοποίηση κτλ

Προσδιορισμός χρόνου ζωής φαρμακευτικών προϊόντων

-Η χρονική διάρκεια που ένα προϊόν θεωρείται σταθερό, εξαρτάται από την ταχύτητα με την οποία διασπάται στις **συνθήκες φύλαξής** του, π.χ. 25 °C και χαμηλή υγρασία

-Σε αυτές τις συνθήκες η ταχύτητα διάσπασης είναι πολύ μικρή και θα απαιτούνταν χρόνια για την ολοκλήρωση του ελέγχου

 Χρησιμοποιείται η μέθοδος **επιταχυνόμενης θέρμανσης** με αξιολόγηση των πειραμάτων σε θερμοκρασίες υψηλότερες. Οι υπολογισμοί γίνονται με βάση την εμπειρική εξίσωση του **Arrhenius**.

Προσδιορισμός χρόνου ζωής φαρμακευτικών προϊόντων

Υπάρχουν 2 μέθοδοι:

-Η **ισόθερμη μέθοδος** (σε Κ.Σ.) . Πιο ασφαλής

-Η **ανισόθερμη (επιταχυνόμενη) μέθοδος**. Θεωρείται λιγότερο ασφαλής, αλλά προσφέρει σημαντική οικονομία χρόνου

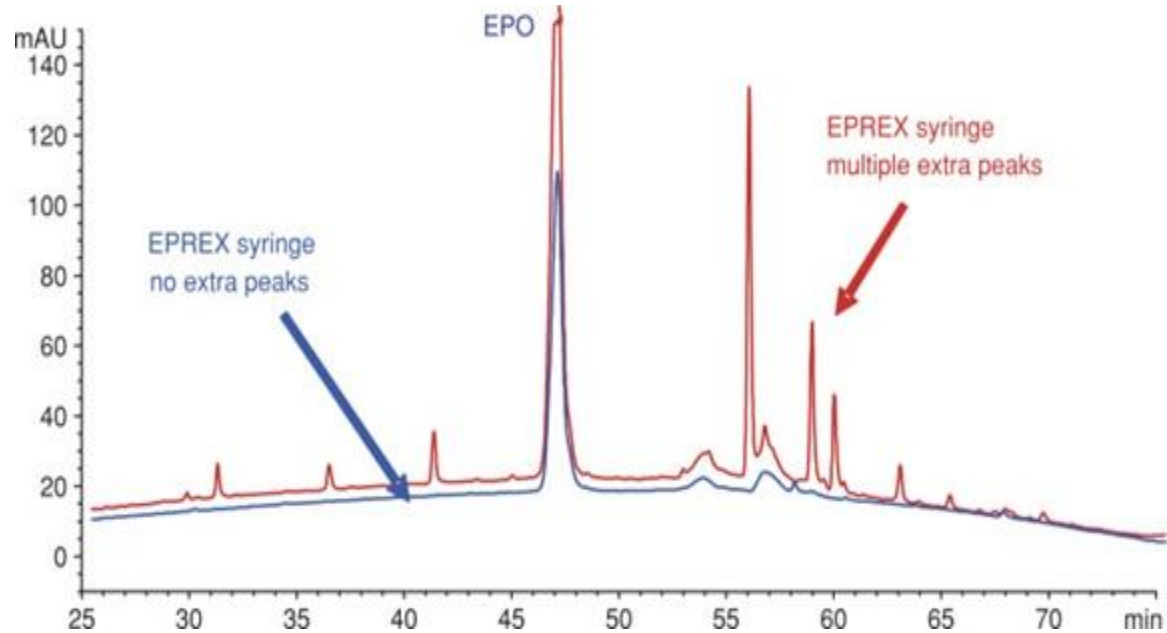
-**Δοκιμές επιταχυνόμενης διάσπασης** (με χρήση οξέος, βάσεως, οξειδωτικού και επίδρασης ακτινοβολίας) για εύρεση των δυνητικών προϊόντων διάσπασης

Το φαινόμενο της μετανάστευσης

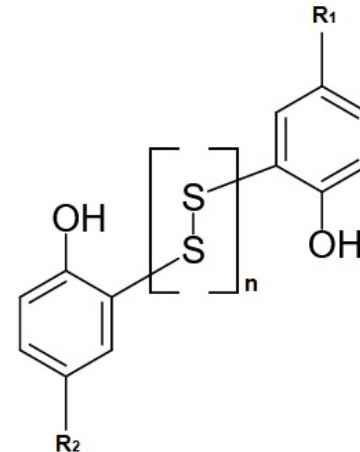
Τα πολυμερικά υλικά αποτελούν από τα πλέον διαδεδομένα υλικά χρήσης στη φαρμακευτική βιομηχανία σε κάθε διαφορετική φάση του κύκλου ζωής ενός φαρμακευτικού προϊόντος

- i. **Δοχεία και ασκοί** πλαστικής φύσεως αξιοποιούνται από τους περισσότερους παραγωγούς εκδόχων, φαρμακευτικών δραστικών ουσιών και βοηθητικών υλικών κατεργασίας.
- ii. Δοχεία μεταφοράς/φόρτωσης υλικών στις παραγωγικές γραμμές καθώς και **σωληνώσεις** μεταβίβασης και δοσομετρικής πλήρωσης μέσω αντλιών.
- iii. **Φίλτρα** άσηπτης διήθησης για φαρμακευτικά διαλύματα.
- iv. **Δοχεία και πτερύγια ανάμειξης υλικών.**
- v. Τελικοί **περιέκτες** (πρωτογενείς) φαρμακευτικών σκευασμάτων και **συσκευές** (δοσομετρικές και μη) **χορήγησης** των σκευασμάτων στον άνθρωπο

Η περίπτωση της ερυθροποιητίνης



δομικά ανάλογα του δισουλφιδίου της διακυλφαινόλης



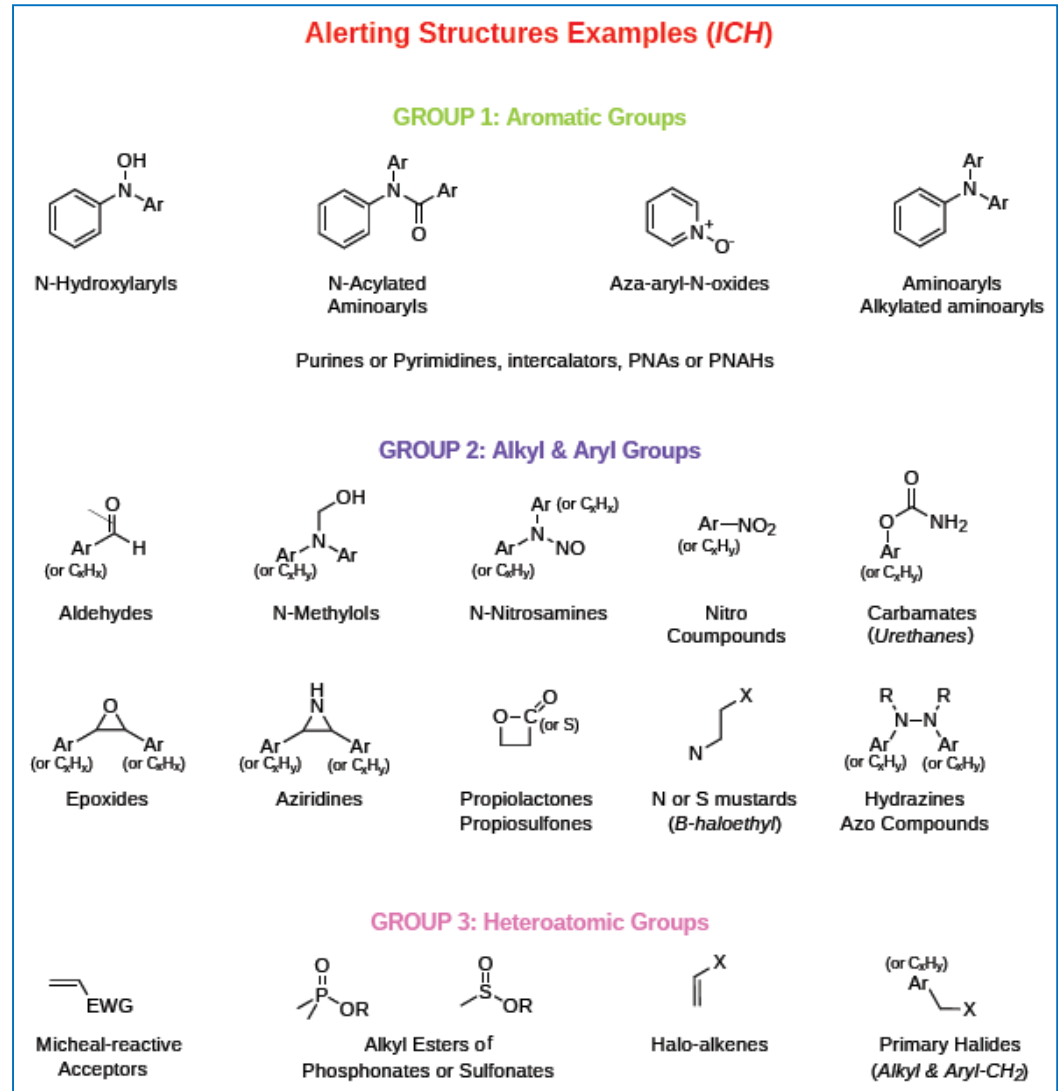
Εκχυλίσιμες και αποσπásiσιμες ουσίες

«**Εκχυλίσιμες Ουσίες**» (Extractable Species), καλούνται όλες εκείνες οι ουσίες που, υπό συγκεκριμένες εντατικές αλλά όχι καταστροφικές εργαστηριακές/τεχνικές συνθήκες, υπάρχουν «εναποθετημένες» στη μήτρα ενός υλικού και μπορούν να παραληφθούν από αυτό

«**Αποσπásiσιμες Ουσίες**» (Leachable Species), καλούνται οι ουσίες, οι οποίες κάτω από συνθήκες σκοπούμενης χρήσης ενός υλικού μπορούν να μεταφερθούν στο φαρμακευτικό προϊόν κατά την αλληλεπίδραση του (άμεση ή έμμεση) με τη μήτρα. Εδώ όμως συγκαταλέγονται και οι ουσίες που μπορούν να μεταφερθούν στον ίδιο τον ασθενή από την επαφή του με τα υλικά του φαρμακευτικού προϊόντος (τελική μορφή)

Εκχυλίσιμες και αποσπάσιμες ουσίες

Όριο 1,5 µg/day για δυνητικά γονιδιοτοξικές ουσίες και για περιπτώσεις που αφορούν σε αποσπάσιμες ουσίες (leachables) (ICH, 2017)



Μηχανισμοί Φαινομένων Μετανάστευσης

Διευκολυνόμενη διάχυση

- i. Αλληλεπίδραση στερεού με στερεό προιόν
- ii. Αλληλεπίδραση στερεού με υγρό προιόν
- iii. Αλληλεπίδραση στερεού με στερεό προιόν με αέριο διάμεσο
- iv. Αλληλεπίδραση στερεού με υγρό προιόν με αέριο διάμεσο

Οι κατηγορίες μπορούν να καταταγούν ως προς το ρίσκο με σειρά (iii) < (iv) < (i) < (ii)

Μηχανισμοί Φαινομένων Μετανάστευσης

Οι οργανισμοί για την αξιολόγηση ρίσκου συγκέρασαν και το ρίσκο που αφορά και στην οδό χορήγησης – με σημαντικότερο παράγοντα την ύπαρξη φραγμού – αλλά και την αναμενόμενη σύσταση.

Έτσι τα φαρμακευτικά διαλύματα που είναι πόσιμα, αν και ως μηχανισμό εμφανίζουν αλληλεπίδραση στερεού με υγρό, δεν κατατάσσονται στα υψηλού ρίσκου μιας και η οδός χορήγησης περιλαμβάνει έναν σημαντικό και αξιόπιστο φραγμό, ενώ η σύνθεση είναι σε υψηλό βαθμό υδατική. Αντιθέτως, τα υγρά προς **εισπνεόμενο αερόλυμα** είναι πολύ υψηλού ρίσκου διότι η οδός δεν εμπεριέχει φραγμό, έχει εξαιρετική απορρόφηση και κάποιες από τις συνθέσεις δύναται να εμπεριέχει προωθητικά μέσα.

Μηχανισμοί Φαινομένων Μετανάστευσης

Τα φαινόμενα μετανάστευσης συγκαταλέγονται στα φαινόμενα που σχετίζονται με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ σωμάτων **σε επαφή**. Είναι βασική ιδέα σε φυσικοχημικό επίπεδο ότι η επαφή δύο σωμάτων μπορεί να υποστηρίξει μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις.

Οι περισσότερες εξ αυτών είναι ενεργειακές και λιγότερες επιφέρουν τροποποιήσεις στη σύσταση των δύο σωμάτων. Σε ότι αφορά σε αυτές που επηρεάζουν τη σύσταση, ίσως υπάρχει μεγαλύτερη εξοικείωση με τα συστήματα υγρών ή υγρού-στερεού. Για παράδειγμα στο πολύ γνωστό σύστημα οκτανόλης-νερού, είναι δεδομένο ότι τα δύο μη αναμειγνυόμενα υγρά σε επαφή σταδιακά αποκτούν κορεσμό το ένα ως προς το άλλο με βάση την οριακή διαλυτότητα. Ή παρομοίως, ένα στερεό τοποθετημένο σε επαφή με ένα υγρό θα οδηγήσει στην διάλυση της στερεάς ουσίας με βάση την οριακή της διαλυτότητα.

Μηχανισμοί Φαινομένων Μετανάστευσης

Η λογική διατηρείται στα φαινόμενα μετανάστευσης. Η επαφή μεταξύ δύο μέσων συντελεί στη δημιουργία μίας ζώνης αλληλεπίδρασης (interface). Η συγκεκριμένη ζώνη εξαρτάται από τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- Την επιφάνεια επαφής
- Την ικανότητα διείσδυσης του ενός μέσου στο άλλο
- Χαρακτηριστικά του περιβάλλοντος υπό το οποίο συντελείται η επαφή (θερμοκρασία, πίεση, κτλ.)

Τα χαρακτηριστικά αυτά με τη σειρά τους επηρεάζονται από μία σειρά βασικών δομικών χαρακτηριστικών των υλικών με βασικότερα: την πυκνότητα ή κρυσταλλικότητα και τη σχετική χημική συγγένεια.