

# Gyógyszerstabilitás vizsgálatok

Kuzma Mónika – Perjési Pál



**„Megújuló gyógyszerészi kompetenciák  
gyakorlatorientált elsajátítását szolgáló digitális tananyagok fejlesztése  
magyar és angol nyelven,  
az egyetemi oktatók felkészítése a 21. század oktatási kihívásaira”  
Azonosítószám: TÁMOP -4.1.2.A/1-11/1-2011-0016**

Pécsi Tudományegyetem – Pécs, 2015

© Kuzma Mónika, Perjési Pál, 2015

A projekt az Európai Unió támogatásával  
az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg

Kézirat lezárva: 2015. június 30.



A kiadásért felel a: Pécsi Tudományegyetem

Felelős szerkesztő: Dr. Perjési Pál

Egyéb fejlesztő: Erdősné Moravec Zsuzsanna

Műszaki szerkesztő: Bencze Zsolt és Erdősné Moravec Zsuzsanna

Lektorálta: Dr. Valkó István

Terjedelem: 109 oldal

## Tartalom

ÁBRAJEGYZÉK.....	5
ELŐSZÓ.....	7
I A GYÓGYSZERSTABILITÁS FOGALMA, JELENTŐSÉGE.....	9
II FOLYADÉKFÁZISBAN LEJÁTSZÓDÓ REAKCIÓK KINETIKÁJA.....	12
III A GYÓGYSZERVEGYÜLETEK SZERKEZETE ÉS STABILITÁSA KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉSEK.....	28
IV SZILÁRD FÁZISBAN LEJÁTSZÓDÓ BOMLÁSOK.....	33
V A REAKCIÓSEBESSÉG VÁLTOZÁSA A HŐMÉRSÉKLETTEL.....	37
VI FOTOKÉMIAI ALAPFOGALMAK. A FÉNY BEFOLYÁSA A BOMLÁSI REAKCIÓK SEBESSÉGÉRE.....	42
VII OXIDÁCIÓ-REDUKCIÓN ALAPULÓ ÁTALAKULÁSOK. ANTIOXIDÁNSOK.....	52
VIII HIDROLÍZISEN ALAPULÓ ÁTALAKULÁSOK. A PH SZEREPE A HIDROLITIKUS REAKCIÓKBAN. ....	59
IX OPTIKAILAG AKTÍV VEGYÜLETEK STABILITÁSA.....	67
X STABILITÁSVIZSGÁLATOK NEMZETKÖZI KÖVETELMÉNYRENDSZEREI.....	75
X.1 . A GYÓGYSZERELLENŐRZÉS KÖVETELMÉNYRENDSZERÉNEK FEJLŐDÉSE.....	75
X.2 . STABILITÁSVIZSGÁLATOK HELYE A GYÓGYSZERELLENŐRZÉSBN.....	76
X.3 . KLÍMAZÓNÁK.....	81
XI STABILITÁSJELZŐ VIZSGÁLATI MÓDSZEREK ÉS VALIDÁLÁSUK.....	84
XI.1 STABILITÁSJELZŐ VIZSGÁLATI MÓDSZEREK.....	84
XI.2 STABILITÁSJELZŐ VIZSGÁLATI MÓDSZEREK VALIDÁLÁSA.....	85
XII GYÓGYSZERHATÓANYAGOK ÉS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK STABILITÁSVIZSGÁLATA.....	91
XII.1 ÚJ GYÓGYSZERHATÓANYAGOK STABILITÁSVIZSGÁLATA.....	91
XII.1.1 Forszírozott stabilitási vizsgálatok szempontjai.....	91
XII.1.2 Az eltarthatóság meghatározását célzó stabilitási vizsgálatok.....	93
XII.2 ÚJ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK STABILITÁSVIZSGÁLATA.....	95
XII.2.1 A vizsgálandó szarcsok kiválasztása.....	96
XII.2.2 A vizsgálatok gyakorisága.....	97
XII.2.3 Tárolási körülmények.....	98
XII.2.4 Stabilitási kötelezettségvállalás.....	99
XII.3 TÖRZSKÖNYVEZETT GYÓGYSZERHATÓANYAGOK ÉS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK STABILITÁSI VIZSGÁLATAI.....	99
XIII A VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEINEK KIÉRTÉKELÉSE.....	100
XIII.1 A GYORSÍTOTT STABILITÁSVIZSGÁLATOK ÉRTÉKELÉSE.....	100

XIII.2	TÖBB SARZS EGYÜTTES VIZSGÁLATA .....	103
XIII.3	STABILITÁSVIZSGÁLATOK EREDMÉNYEINEK KIÉRTÉKELÉSE „BRACKETING ÉS MATRIXING” TERVEZÉS ESETÉN .....	104
XIV	<b>IRODALOM</b> .....	<b>105</b>

## Ábrajegyzék

II-1. ábra: Elemi reakció reakcióprofilja.....	12
II-2. ábra: Összetett reakció reakcióprofilja .....	13
II-3. ábra: Elsőrendű reakció sebességi állandójának meghatározása .....	16
II-4. ábra: Elsőrendű reakció koncentráció-idő görbéje .....	17
II-5. ábra: A $t_{1/2}$ és a $t_{90}$ értékek grafikus ábrázolása .....	17
II-6. ábra: Másodrendű reakció koncentráció-idő görbéje.....	19
II-7. ábra: Nulladrendű reakció koncentráció-idő görbéje.....	20
II-8. ábra: Sorozatos reakciók reakciópartnerei koncentrációinak időbeli függése.....	21
<b>II-9. ábra:</b> A klórdiazepoxid bomlási folyamata .....	22
II-10. ábra: A fenol nitrálása.....	22
II-11. ábra: A nitrazepam oldatbeli és szilárd fázisú bomlása .....	23
II-12. ábra: Párhuzamos reakciók reakciópartnerei koncentrációinak időbeli függése .....	24
II-13. ábra: Egyensúlyra vezető reakciók reakciópartnerei koncentrációinak időbeli függése .....	25
III-1. ábra: A karbenicillin profarmakonjainak hidrolízise.....	32
IV-1. ábra: Szilárd fázisú reakciók $\alpha_t - t$ értékpárjainak kapcsolatai (Az egyes görbék jelölésének magyarázatát lásd a IV-1. táblázatban).....	35
V-1. ábra: Gázhalmazállapotú molekulák sebességeloszlási görbéje.....	38
V-2. ábra: A reakciók sebességi állandója és az abszolút hőmérséklet közötti összefüggés .....	39
VI-1. ábra: A fény, mint elektromágneses hullám.....	42
VI-2. ábra: Az elektromágneses spektrum tartományai.....	43
VI-3. ábra: A Jablonski-diagram .....	44
VI-4. ábra: A diklofenák fotolitikus bomlása .....	46
VI-5. ábra: Az ibuprofén fotodekarboxilációja.....	46
VI-6. ábra: Az (E)-stilbösztrol (E)/(Z)-izomerizációja és oxidatív gyűrűzáródása .....	46
VI-7. ábra: A dihidropiridinek fotokémiai aromatiszációja .....	47
VI-8. ábra: A benzaldehid gyök-inicializált bomlása .....	48
VI-9. ábra: Az I. és II. típusú fotoszenzibilizáló reakciók kialakulásának mechanizmusai.....	49
VII-1. ábra: Az oxigénmolekula energia abszorpció (excitáció) és redukció aktiválási mechanizmusai .....	54
VII-2. ábra: Az $\frac{1}{2} O_2/H_2O$ , valamint a $2 H^+/H_2$ reverzibilis redoxirendszerek középponti potenciálértékének ( $E_0(pH)$ ) pH függése .....	55
VII-3. ábra: A fenotiazinok oxidációja .....	56
VII-4. ábra: A 10-(S)-hidroximorfin (I), a pszeudomorfin (II) és amorfin-N-oxid (III) szerkezete .....	56
VII-5. ábra: A szénhidrogén-típusú polimerek gyök-inicializált bomlása .....	57
VII-6. ábra: Néhány antioxidáns vegyület szerkezete .....	58
VIII-1. ábra: A hidrolízisre legérzékenyebb funkciós csoportok szerkezete .....	59
VIII-2. ábra: A specifikus sav- és bázis-katalizált hidrolízis mechanizmusa .....	60
VIII-3. ábra: A pH és a reakciósebesség ( $k_o$ ) közötti összefüggések specifikus sav- és bázis-katalizált reakciók esetén .....	61
VIII-4. ábra: A fenobarbitál bázis-katalizált hidrolitikus bomlása .....	65
VIII-5. ábra: Az acetilszalicilsav hidrolízise .....	65
IX-1. ábra: Az alanin két enantiomerje.....	67

IX-2. ábra: A gliceraldehid enantiomerek Fischer-féle projekciós képletei .....	68
IX-3. ábra: D-gliceraldehid, a D-tejsav és az L-alanin projekciós képletei .....	68
IX-4. ábra: A D/L és az R/S konfigurációs prefixumok közötti összefüggés .....	69
IX-5. ábra: <i>Lippich-féle</i> félárnyék-polariméter Nicol-segédprizmával .....	70
IX-6. ábra: Az ibuprofén enantiomerek hidroxipropil-béta-ciklodextrin alkalmazásával történő RP-HPLC elválasztása .....	71
IX-7. ábra: Az R-epinefrin racemizációja és oxidatív bomlása. ....	72
IX-9. ábra: Az (5 <i>R</i> ,5 <i>aR</i> ,8 <i>aR</i> ,9 <i>S</i> )-etopozid epimerizációja .....	73
IX-10. ábra: A tetraciklin savas és lúgos közegben lejátszódó bomlási reakciói .....	74
X-1. ábra: Az Egészségügyi Világszervezet régiói. ....	77
X-2. ábra: Az ICH szervezeti felépítése. ....	79
XI-1. ábra: A torzítatlanság és pontosság összehasonlítása. ....	87
XI-2. ábra: A vizsgálandó anyag koncentrációival összefüggő teljesítményjellemzők .....	89
XIII-1. ábra: Egy új hatóanyag hidrolitikus bomlásának vizsgálata savas és lúgos körülmények között forszírozott stabilitásvizsgálat során. ....	93
XII-2. ábra: Egy gyógyszeripari termék életeciklusát végigkísérő stabilitásvizsgálatok .....	96
XIII-1. ábra: Szimmetrikus kétoldali konfidencia-intervallum .....	102
XIII-2. ábra: Az eltarthatósági idő becslése lineáris bomlás esetén .....	102
XIII-3. ábra: Több gyártási tétel együttes vizsgálatakor kapható regressziós egyenesek .....	103

## Előszó

Jelen elektronikus tananyag alapját a 2010-2013 tanévekben meghirdetett „Gyógyszerstabilitás vizsgálatok fizikai-kémia alapjai” című tantárgy előadásainak szakmai anyagai képezik. A tantárgynak a gyógyszerészképzés céljainak megvalósításában betöltött elsődleges szerepe a gyógyszerhatóanyagok és gyógyszerkészítmények stabilitását befolyásoló fizikai-kémiai ismeretek áttekintése, valamint a gyógyszerstabilitási vizsgálatok nemzetközi követelményrendszerének bemutatása.

A hatóanyagok és a gyógyszerkészítmények stabilitását meghatározó kémiai ismeretek a szerves kémiai és fizikai-kémiai alapismeretek, valamint a gyógyszerészi kémiai ismeretek komplex egysége. A tananyag első fejezete definiálja a gyógyszerstabilitás fogalmát és jelentőségét a gyógyszerek készítésében valamint alkalmazásában. A tananyag – a fenti tantárgyhoz hasonlóan - csak a gyógyszerészi kémiai vizsgálatok tervezésével, elvégzésével, valamint eredményeinek kiértékelésével foglalkozik. A gyógyszerészeti és mikrobiológiai vizsgálatokkal foglalkozó fejezetek hasonló tananyag formájában történő bemutatása túlmutat jelen tananyag keretein.

A következő négy fejezet a folyadék és a szilárd fázisban lejátszódó reakciók időbeli lefolyását valamint hőmérsékletfüggését tárgyalja. Külön foglalkozik a folyadékfázisban és a szilárd fázisban lejátszódó reakciók időbeli lefolyását jellemző függvények (reakciórend) meghatározásának legfontosabb módszereivel, valamint a különböző rendű bomlási folyamatokban reagáló anyagok koncentrációinak időbeli változásával. A vegyületek elektron- és térszerkezetének valamint stabilitásuk közötti összefüggések, valamint a reakciósebesség hőmérsékletfüggésének tárgyalása képezi a tananyag alapozó ismereteinek további két fejezetét.

A vegyületek stabilitását a hatóanyagok lehetséges bomlási folyamataiban mutatott reaktivitása határozza meg. E reakciók leggyakrabban előforduló formái a hidrolitikus, a fotokémiai, az oxidáció-redukciós folyamatokon alapuló, valamint az izomerizációs átalakulások. Ennek megfelelően a tananyag részletesen bemutatja a legfontosabb átalakulások mechanizmusait, valamint a szerves vegyületek egyes reakciókban felismert szerkezet-reaktivitás összefüggéseit. A bemutatott összefüggések segítséget nyújtanak a hatóanyagok szerkezetének stabilitási szempontból történő tervezéséhez, valamint a nemkívánt bomlási folyamatok megakadályozásához, a hatóanyagok és a gyógyszerkészítmények stabilitásának megőrzéséhez.

A tananyag harmadik nagy egysége áttekintést nyújt a gyógyszerstabilitási vizsgálatok nemzetközi követelményrendszeréről, valamint a vizsgálatok elvégzésének és értékelésének követelményeiről. A hatóanyagok és gyógyszerkészítmények nemzetközi vizsgálati követelményeinek tárgyalása során az ICH követelményei kerültek részletes bemutatásra.

A szerkesztők köszönetüket fejezik ki Dr. Valkó István termék-minőségbiztosítási vezető Úrnak (HUMAN Bioplazma KFT, ~~Budapest~~Gödöllő), aki lelkiismeretes lektori munkájával, építő jellegű megjegyzéseivel, javításaival járult hozzá, hogy a tantárgy iránt érdeklődő egyetemi hallgatók hiteles, megbízható elektronikus forrásból kezdjék meg az ismerkedést a stabilitásvizsgálatok alapjaival.

A tananyag modulrendszerű felépítése lehetővé teszi, hogy a jövőben szükség szerint újabb ismeretekkel, további kidolgozott példákkal bővüljön a jelen jegyzet tartalma. Ezzel kapcsolatban a tananyag szerkesztői örömmel vesznek minden hozzájuk eljuttatott javaslatot. Természetesen, az Intézet köszönettel vesz bármi, a javításra vonatkozó megjegyzést.

Pécs, 2015. június.

A Szerkesztők



## I A gyógyszerstabilitás fogalma, jelentősége

Bármely gyógyszerkészítmény piacra kerülésének feltétele a törzkönyvezés. A törzkönyvezési dokumentáció egyik kiemelt jelentőségű fejezete a gyógyszerkészítmény eltarthatósági idejének meghatározása céljából végzett stabilitásvizsgálatok eredményeinek részletes bemutatása. A hatósági rendelkezések előírják, hogy a gyógyszer a lejárató idő („*expiration date*”) végéig és a felbontást követő felhasználás teljes időtartama alatt őrizze meg hatását és ártalmatlanságát.

A stabilitás egy ható-, segédanyag, vagy gyógyszerkészítmény a változások ellen irányuló azon képessége, hogy az eltarthatósági idő („*shelf life*”) végéig kizárólag a minőségi követelményekben rögzített határértékeken belül változva, megőrizze

- a.) fizikai,
- b.) kémiai,
- c.) mikrobiológiai és
- d.) biofarmáciai tulajdonságait.

A készítmény stabilitását a kifejlesztés során végzett vizsgálatokkal kell igazolni. A hatóanyagok és a gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának célja annak megállapítása, hogy az idő függvényében a különböző környezeti tényezők (hőmérséklet, fény nedvességtartalom, stb.) hatására hogyan változik a hatóanyag /készítmény minősége.

A stabilitásvizsgálatok közvetlen célja

- a.) a hatóanyag bomlási mechanizmusának, illetve a készítmény bomlási készségének vizsgálata, a minőségi követelmények meghatározása céljából;
- b.) a végső segédanyag-összetétel, gyógyszerforma, elsődleges csomagolóanyag kiválasztása; és/vagy
- c.) annak megállapítása, hogy a vizsgálat készítmény az adott elsődleges csomagolásban meddig őrzi meg fizikai, kémiai, biofarmáciai és mikrobiológiai megfelelőségét.

A vizsgálatok alapján adható meg a hatóanyag, vagy a gyógyszerkészítmény tárolási előírása és újravizsgálata, vagy lejárató ideje.

A stabilitásvizsgálatok során a hatóanyag vagy a gyógyszerkészítmény mindazon tulajdonságait vizsgálunk kell, melyek a tárolás körülményei között megváltozhatnak és annak eredményeképpen a gyógyszer (a) minőségét, (b) biztonságát és/vagy (c) hatásosságát befolyásolhatják. Ennek megfelelően a stabilitásvizsgálatok során az alábbi vizsgálatok elvégzése indokolt:

- 1.) Fizikai vizsgálatok (pl. küllem, szag, geometriai méretek, stb.)
- 2.) Kémiai vizsgálatok (hatóanyag-tartalom és bomlástermékek vizsgálata)
- 3.) Gyógyszerészeti vizsgálatok (pl. kioldódás és szétválasztás vizsgálata), valamint
- 4.) Mikrobiológiai vizsgálatok.

A stabilitásvizsgálatok elvégzésére vonatkozó követelmények ma már az egész világon viszonylag egységesek. Az egységesítési folyamatban kiemelkedő szerepet tölt be az 1990-ben Brüsszelben megalakított ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Az ICH az európai (European Medicines Agency), az amerikai (Food and Drug Administration) és japán MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare) gyógyszerügyi hatóságok, valamint gyógyszeripari vállalatok szakmai szervezeteinek bevonásával, közös megegyezésen alapuló ajánlásokat készít a vizsgálatok elvégzésére és a vizsgálati eredmények kölcsönös elfogadásának harmonizálására.

Az ICH (www.ich.org) a harmonizált irányelveket („*guidelineokat*”) 4 fő tématerületre osztja:

1. a *Quality* (minőségi) – a kémiai és gyógyszerészeti minőségbiztosítással kapcsolatos előírásokat,
2. a *Safety* (biztonságosság) – az in vitro és in vivo preklinikai vizsgálatokkal kapcsolatos előírásokat,
3. az *Efficacy* (hatásosság) – a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos előírásokat,
4. a *Multidisciplinary* (multidiszciplináris) – a fenti témakörök mindegyikét érintő, vagy egyik témakörhöz sem kapcsolódó előírásokat tartalmazza.

A nem-biotechnológiai/biológiai hatóanyagok, valamint a gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatára vonatkozó előírások a minőségi („*Quality*”) tématerület első alcsoportját (Q1) alkotják. A stabilitásvizsgálatok kivitelezéséhez, valamint a kísérleti eredmények kiértékeléséhez az

1. ICH Q1A (R2): „*Stability Testing of New Drug Substances and Products*”,
2. ICH Q1B: „*Stability Testing: Photostability testing of new drug substances and products*”
3. ICH Q1C: „*Stability testing of new dosage forms*”
4. ICH Q1D: „*Bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products*”, valamint az
5. ICH Q1E: „*Evaluation for Stability Data*”

című előírások adnak támpontot.

A biotechnológiai/biológiai gyógyszerhatóanyagok és gyógyszerkészítmények minőségi előírásaival kapcsolatos speciális előírások a minőségi („*Quality*”) tématerület ötödik alcsoportját (Q5) alkotják. E készítmények vizsgálatával kapcsolatos ajánlások bemutatása túlmutat a jelen tananyag keretein.

A stabilitási vizsgálatok két típusa a

1. forszírozott (stressz) stabilitási vizsgálatok, melyek során az átlagos környezeti hatásoknál lényegesen nagyobb terhelésnek tesszük ki az anyagot valamint a
2. formális stabilitási vizsgálatok, melyek célja az eltarthatósági (lejárati) idő meghatározása.

A forszírozott (stressz) stabilitási vizsgálatok célja a hatóanyag, vagy a készítmény forszírozott körülmények között végzett vizsgálata. Az forszírozott vizsgálat körülményeit a vizsgált hatóanyag, illetve a készítmény fizikai és kémiai tulajdonságai határozzák meg. A forszírozott (stressz) stabilitási vizsgálatok elvégezhetők az

- a.) oxidatív,
- b.) termikus,
- c.) hidrolitikus (savas-bázikus),
- c.) páratartalom-függő, valamint a
- d.) fotokémiai

stabilitás vizsgálatára.

A formális (megerősítő) stabilitási vizsgálatok célja a hatóanyag vagy a gyógyszerkészítmény fizikai, kémiai, biológiai, biofarmáciai és mikrobiológiai jellegzetességeinek vizsgálata a várt élettartam idejéig és azon túlmenően is, a piacon várható tárolási körülményeknek megfelelően. Az eredmények a gyógyszerhatóanyag

újra vizsgálati idejének, a gyógyszerkészítmény eltarthatósági (lejárati) idejének meghatározására, valamint a csomagolási és a tárolási körülmények megállapítására szolgálnak.

A formális (megerősítő) stabilitási vizsgálatok elvégezhetők

1. a hatóanyagokkal,
2. a gyógyszerkészítményekkel,
3. az elsődleges csomagolóanyagban tárolt készítménnyel; valamint
4. a másodlagos csomagolóanyagban tárolt készítménnyel.

A formális (megerősítő) stabilitásvizsgálatok két típusa

- a.) a hosszú távú (a majdani tárolási körülmények között végzett), és
- b.) a gyorsított (10-20 fokkal a hosszú távú vizsgálat körülményei felett végzett) vizsgálatok.

A hosszú távú stabilitásvizsgálatok célja azoknak a fizikai és kémiai változásoknak a modellezése, melyek a hatóanyag, vagy a gyógyszerkészítmény kedvező környezeti feltételek közötti tárolása során játszódhatnak le. Az így kapott adatok közvetlenül felhasználhatók az adott hatóanyag vagy gyógyszerkészítmény eltarthatósági idejének becslésére.

A gyorsított stabilitásvizsgálatok célja az hatóanyagban vagy gyógyszerkészítményben végbemenő fizikai és kémiai változások felgyorsítása, melyet magasabb hőmérsékletű és/vagy nedvességtartalmú tárolás alkalmazásával érünk el. Az így kapott adatoknak két fő felhasználási területe van:

5. → 1.) Egyrészt megfelelő összefüggések segítségével (pl. Arrhenius-egyenlet) már néhány hónapos vizsgálati eredmények alapján megbecsülhetővé válnak a kedvező („normál”) környezeti körülmények közötti tárolás során hosszú távon bekövetkező fizikai és/vagy kémiai változások;
6. → 2.) Másrészt lehetőség nyílik a nem megfelelő tárolás és/vagy szállítás során esetlegesen fellépő, rövidtávú, extrém környezeti hatások modellezésére.

**Formázott:** Behúzás: Bal: 0,25 cm,  
Nincs felsorolás vagy számozás

A gyorsított stabilitásvizsgálatoknak elsősorban a gyógyszerfejlesztés kezdeti szakaszában van jelentősége, hiszen segítségével rövid idő alatt kaphatunk információt a készítményekben lejátszódó fizikai és kémiai változásokról. Fontos azonban megjegyezni, hogy az eltarthatósági idő megállapítása sohasem alapulhat pusztán gyorsított stabilitásvizsgálatokon, mindig szükség van hosszúlejárátú vizsgálatok indítására is.

Jelen oktatási segédanyag csak a nem-biotechnológiai/biológiai hatóanyagok és gyógyszerkészítmények kémiai vizsgálatának tervezésével, elvégzésével, valamint eredményeinek kiértékelésével, azon belül pedig elsősorban a hatóanyag stabilitásvizsgálati módszerei fizikai-kémiai alapjainak részletesebb bemutatásával foglalkozik. A gyógyszerészeti és mikrobiológiai vizsgálatokkal foglalkozó fejezetek, valamint a biotechnológiai készítmények hasonló tananyag formájában történő bemutatása a szak oktatóinak további terveiben szerepel.

## II Folyadékfázisban lejátszódó reakciók kinetikája

A folyékony (oldatok, injektálható készítmények, diszperz rendszerek), valamint a félszilárd (kenőcsök, kúpok) gyógyszerformákban a hatóanyag(ok) teljes mennyisége, vagy az adott fizikai-kémiai rendszerre jellemző része oldott állapotban található. Az oldott hatóanyagok bomlási folyamatainak kinetikája a folyadékfázisban lejátszódó reakciókra jellemző reakciókinetikai paraméterekkel írható le.

A reakciókinetika alapfeladata, hogy meghatározza a kémiai átalakulások sebességének a rendszer fizikai állapotától és kémiai összetételétől való függését. A rendszereket, amelyekben a kémiai reakciók lejátszódnak többféleképpen osztályozhatjuk. A rendszer állhat egyetlen (homogén rendszer) vagy többféle fázisból (heterogén rendszer). E felosztásnak megfelelően az egyetlen fázisban lejátszódó reakciókat *homogén reakcióknak*, míg a fázishatáron lejátszódó reakciókat *heterogén reakcióknak* nevezzük.

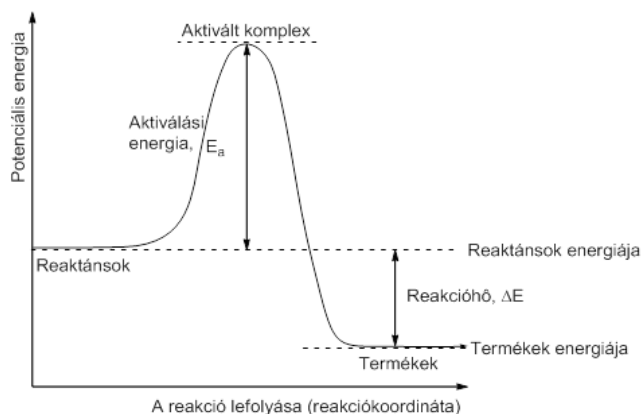
A homogén (folyadék és gáz) fázisban lejátszódó reakciók sebességét az alábbi paraméterek határozzák meg:

- a halmazállapot;
- a reaktánsok természete;
- a reaktánsok koncentrációja;
- a nyomás (gázfázisban lejátszódó reakciók esetén);
- az oldószer minősége;
- az oldat ionerőssége;
- a hőmérséklet; és
- a katalizátor (amennyiben a rendszer része).

### Reakciómechanizmus

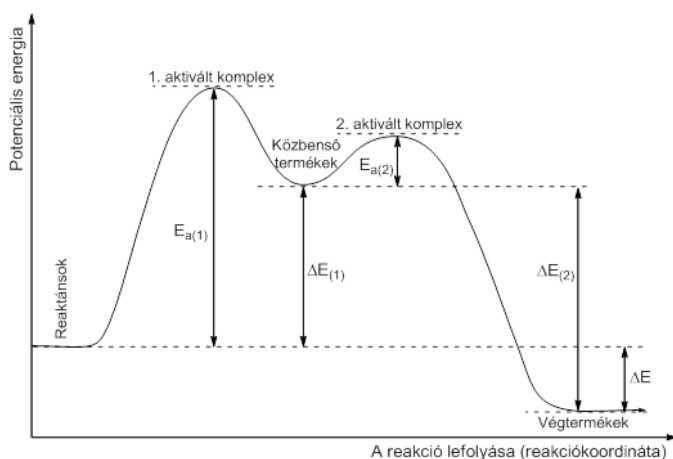
A sztöchiometriai egyenlettel jellemzett reakciók molekuláris mechanizmusa leggyakrabban jóval összetettebb, mint azt a bruttó sztöchiometriai egyenletek feltüntetik. Az úgynevezett *elemi reakciók* azok a kémiai folyamatok, melyekben a reaktánsok egyetlen reakciólépcsőben alakulnak át a termékekké (II-1. ábra)

#### II-1. ábra: Elemi reakció reakcióprofilja



Az *összetett reakciók* több egymást követő, vagy egymás mellett végbemenő elemi reakciókból állnak. A kémiai reakciók *reakciómechanizmusát* az elemi reakciók együttese, az elemi reakciók sebességét meghatározó tényezők összessége határozza meg (II-2. ábra).

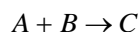
**II-2. ábra:** Összetett reakció reakcióprofilja



Az elemi reakciók *molekularitása* megmutatja, hogy a reakció hány elemi rész (atom, molekula, ion vagy gyök) kémiai kölcsönhatása (ütközése, spontán bomlása) révén játszódik le. A leggyakoribbak a két elemi rész ütközése révén lejátszódó *bimolekuláris* reakciók. Tipikusan *unimolekulás* reakciók a bomlási és izomerizációs folyamatok.

### Reakciósebesség

A *kémiai reakciók sebességét* az időegység alatt átalakuló anyagmennyiségek jellemzik. A kémiai reakciók sebességét – a sztöchiometriai egyenlet ismeretében akár a kiindulási anyagokra, akár a termékekre vonatkozathatjuk. Így az



általánosított egyenlettel jellemzett reakcióban a reakció sebességét többféleképpen is kifejezhetjük:

$$v = \frac{-\Delta[A]}{\Delta t} \quad ; \quad v = \frac{-\Delta[B]}{\Delta t} \quad ; \quad v = \frac{\Delta[C]}{\Delta t}$$

ahol pl.  $\Delta[A]$  jelenti az „A” reaktáns koncentrációváltozását  $\Delta t$  idő alatt.

A reakciósebesség csak akkor jól definiált, ha azt tetszés szerinti rövid  $dt$  idő alatt bekövetkező  $dC$  koncentrációváltozásra vonatkozathatjuk (matematikailag a koncentráció idő szerinti differenciálhányadosával adjuk meg).

$$v = \pm \frac{dC}{dt}$$

A kémiai reakciók sebességének vizsgálatához a rendszer összetételének időbeli változását kell kísérleti úton követni. Az összetartozó idő-koncentráció adatokból kapott koncentráció-lefutási görbék elemzése útján megkaphatjuk az ún. *sebességi* (kinetikai) *egyenletet*.

Általános módszer nem adható arra, hogy a koncentráció-lefutási görbékből eldönthessük a sebességi egyenlet matematikai alakját. A tapasztalatok alapján megállapítható volt azonban, hogy a kémiai reakciók jelentős része az általánosított *Guldberg-Waage egyenletet* követi:

$$v_f = k_f [A]^\alpha [B]^\beta$$

ahol

- $v_f$  az előrehaladó reakció sebessége;
- $k_f$  az előrehaladó reakció sebességi együtthatója;
- [A] az „A” reaktáns (aktuális) koncentrációja;
- [B] a „B” reaktáns (aktuális) koncentrációja;
- $\alpha$  a reakció rendűsége az „A” reaktánsra nézve; és
- $\beta$  a reakció rendűsége a „B” reaktánsra nézve.

Az ilyen típusú egyenletekben szereplő paraméterek, a *rendűségek* és a *sebességi együtthatók* meghatározására számos módszer ismeretes, melyek részleteinek bemutatása azonban túlmutat e tananyag keretein. Ha a kísérleti görbékből e módszerekkel meghatározható paraméterek értékei a reakciók előrehaladása során állandónak mutatkoznak, és többféle kezdeti összetétel esetén sem különböznek, akkor az indirekt módon bizonyítja a *Guldberg-Waage egyenletet* (*hatványszorzat alakú sebességi egyenlet*) választásának helyességét.

Zárt rendszerekben lejátszódó reakciók sebessége a koncentrációk időderiváltjával arányos (lásd előbb). Az arányossági tényezők elemi reakciók esetén a sztöchiometriai együtthatók, összetett reakciók esetén az összetett reakciók elemi reakcióiban szereplő sztöchiometriai együtthatók megfelelő kombinációi:

$$v = k [A]^\alpha [B]^\beta$$

ahol

$\alpha$  és  $\beta$  a reakció *részrendjei*, míg  $\alpha + \beta$  a reakció kinetikus *bruttó rendje*.

## Reakciókinetikai alapfogalmak

### Reakciórend

Egy reakció valamely reaktánsra vonatkozó *rendűsége* az illető komponens koncentrációjának hatványkitevője a sebességi egyenletben. A reakció bruttó rendűsége az általánosított *Guldberg-Waage egyenletet* követő reakciókban az összes reaktánsra vonatkozó rendűség összege.

A *reakciórend* meghatározásának módszerei a következők:

- A sebességi egyenletek egyszerűsítése: látszólagos rendűségi állandók
- A kezdeti sebességek módszere
- Az integrált sebességi egyenlet vizsgálata
- Meghatározás a reakciósebesség differenciálegyenletéből
- A felezési idő módszere

A sebességi egyenlet meghatározásának egyik módja a *pszeudozérus rendek* módszere. E módszer lényege, hogy ahhoz a reaktánshoz képest, melynek a koncentrációváltozását követjük, a többi reaktánst nagy feleslegben alkalmazzuk. Ezért a nagy feleslegben alkalmazott reaktáns(ok) koncentrációját állandónak tekinthetjük. Így pszeudo-elsőrendű sebességi egyenlethez jutunk. A sebesség függése a további reaktánsok koncentrációjától hasonló módon, külön-külön meghatározható, és a teljes sebességi egyenlet megszerkeszthető.

A *kezdeti sebességek módszere* – melyet leggyakrabban a pszeudozérus rendek módszerével kombinálva alkalmaznak – azon alapszik, hogy a reakciók kezdeti sebességét különböző kiindulási koncentrációknál határozzuk meg. Ekkor a kezdeti sebességek és a koncentrációval kifejezett sebességi egyenlet alakja a következő:

$v_0 = k [A]_0^\alpha$ . Az egyenletet logaritmálva:

$$\log v_0 = \log k + \alpha \log [A]_0.$$

Különböző kezdeti koncentrációk esetén a kezdeti sebességek logaritmusát ábrázolva a kezdeti sebességek logaritmusának függvényében egyenest kapunk, melynek meredeksége  $\alpha$ .

### **Integrált sebességi egyenletek**

Mivel a sebességi egyenletek differenciálegyenletek, azokat integrálni kell, hogy a koncentráció-időbeli változását leíró függvényt megkapjuk.

### **Elsőrendű reakciók**

Az elsőrendű reakciók sebessége egyetlen anyag koncentrációjával arányos:

$$v = k [A]$$

Egy tipikus elsőrendű, mint az



folyamat sebességét jellemezhetjük a reagáló anyag koncentrációjának időbeli csökkentésével:

$$-\frac{d[A]}{dt} = k [A],$$

melynek megoldása:

$$\ln ([A]_t/[A]_0) = -kt$$

$$[A]_t = [A]_0 e^{-kt}$$

ahol

$[A]_0$  = az átalakuló anyag koncentrációja a  $t=0$  időpontban; és

$[A]_t$  = az átalakuló anyag koncentrációja a  $t$  időpontban

A két egyenlet az *integrált sebességi egyenlet* két változata.

Az *integrált sebességi egyenletből* kifejezhető a *sebességi együttható*:

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{[A]_0}{[A]_t}, \text{ vagy tízes alapú logaritmusra átvérve:}$$

mivel

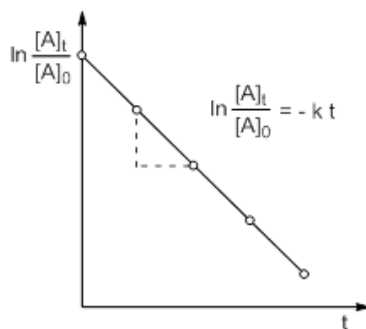
$$\ln x = 2,303 \cdot \log x$$

$$k = \frac{2,303}{t} \log \frac{[A]_0}{[A]_t}$$

A reakciósebességi állandó mértékegysége 1/idő, például  $s^{-1}$ .

Az *integrált sebességi egyenlet* szerint, ha a  $\ln([A]_t/[A]_0)$  értékeket ábrázoljuk a  $t$  függvényében, akkor elsőrendű reakciók esetén egyenest kapunk (II.3. ábra). Illetve, amennyiben ez az ábrázolás egyenes, abban az esetben a reakció elsőrendű. Az egyenes meredekségéből a reakciósebességi állandó meghatározható. A meredekség -  $k$ -val egyenlő (II.3. ábra).

### II-3. ábra: Elsőrendű reakció sebességi állandójának meghatározása



### Felezési idő

A reakciók rendűségének meghatározása megtörténhet az ún. *felezési idő* ( $t_{1/2}$ ) mérésével. A felezési idő az az időtartam, ami alatt az átalakuló anyag koncentrációja a kezdeti érték felére csökken:  $[A]_{t(1/2)} = [A]_0/2$ . Ekkor:

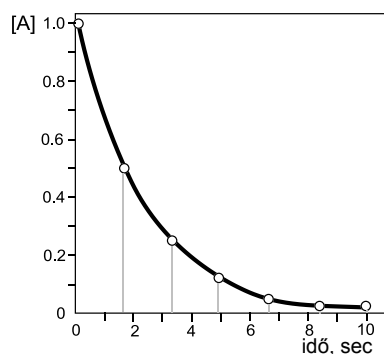
$$t_{(1/2)} = \frac{2,303}{k} \log \frac{[A]_0}{[A]_{0/2}}$$



$$t_{(1/2)} = \frac{2,303}{k} \log 2 = \frac{0,693}{k}$$

Az egyenletből látható, hogy az elsőrendű reakció felezési ideje független a kezdeti koncentrációtól (II-4. ábra). A felezési időből kiszámítható az elsőrendű reakció sebességi együtthatója is.

**II-4. ábra:** Elsőrendű reakció koncentráció-idő görbéje



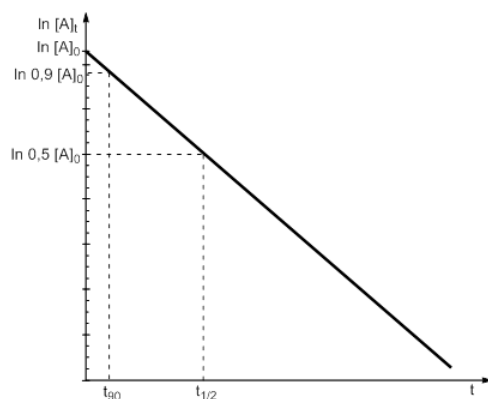
### Lejárati idő

Ha a *lejárati időt* ( $t_{90}$ ) úgy definiáljuk, hogy az az idő, ami alatt a kiindulási vegyület (A) kiindulási koncentrációja  $[A]_0$ , tíz százalékkal csökken; azaz  $[A]_{90} = 0,9 \cdot [A]_0$ . A fenti számításokhoz hasonlóan kiszámítható, hogy

$$t_{90} = \frac{0,105}{k}$$

A II-5. ábra grafikusán ábrázolja  $t_{1/2}$  és a  $t_{90}$   $\ln[A] = \ln[A]_0 - k_1 t$  egyenlet alapján definiált értékeket.

**II-5. ábra:** A  $t_{1/2}$  és a  $t_{90}$  értékek grafikus ábrázolása



**1. Példa:** Az acetilszalicilsav (Aszpirin) vizes oldata pH 2,5 értéken a legnagyobb stabilitású. Ezen a pH-n (pszeudo-elsőrendű) reakciósebességi állandója 25 °C-on  $5,0 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ . A megfelelő felezési és lejáratási idők:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{5,0 \cdot 10^{-7}} = 1,4 \cdot 10^6 \text{ s} \quad (16 \text{ nap})$$

$$t_{90} = \frac{0,105}{5,0 \cdot 10^{-7}} = 2,1 \cdot 10^5 \text{ s} \quad (2 \text{ nap})$$

Megállapítható tehát, hogy az acetilszalicilsav vizes oldata még a legoptimálisabb körülmények között is meglehetősen bomlékony.

**2. Példa:** A G-penicillin-kálium bomlása 5% dextrózt tartalmazó vizes közegben pszeudo-elsőrendű folyamat. Így pl. 25 °C hőmérsékleten 24 órás tárolás után a stabilitás a következőképpen függ az oldat kémhatásától:

pH	bomlatlan hatóanyag %
4,0	27,69
4,5	49,23
5,0	70,00
5,5	88,46
6,0	96,50
7,0	100,00

Számítsuk ki a pszeudo-elsőrendű bomlássebességi állandó ( $k'$ ) értékét 4,0 és 6,0 pH-értéknél, valamint ezek ismeretében a 10%-os hatóanyag-veszteség bekövetkeztéhez szükséges ( $t_{90}$ ) időtartamokat.

Ha a pH = 4,0:

$$k' = \frac{2,303}{24} \cdot \log \frac{100}{27,69} = 5,35 \cdot 10^{-2} / \text{óra.}$$

$$t_{90} = \frac{2,303}{5,35 \cdot 10^{-2}} \cdot \log \frac{100}{90} = 1,97 \text{ óra.}$$

Ha a pH = 6,0:

$$k' = \frac{2,303}{24} \cdot \log \frac{100,0}{96,5} = 0,148 \cdot 10^{-2} / \text{óra.}$$

$$t_{90} = \frac{2,303}{0,148 \cdot 10^{-2}} \cdot \log \frac{100}{90} = 71,2 \text{ óra.}$$

### Másodrendű reakciók

A *másodrendű reakciók* sebessége a reagáló anyag koncentrációjának második hatványával, vagy két reagáló anyag koncentrációjának első hatványával (azok szorzatával) arányos:

$$v = k[A]^2, \text{ vagy}$$

$$v = k[A][B]$$

Egyszerűsíti a viszonyokat, ha az egymásra ható két anyag koncentrációja egyenlő ( $[A] = [B]$ ). Ebben az esetben a sebességi együttható értéke:

$$k = \frac{1}{t} \cdot \left( \frac{[A]}{[A]_0 ([A]_0 - [A]_t)} \right)$$

ahol

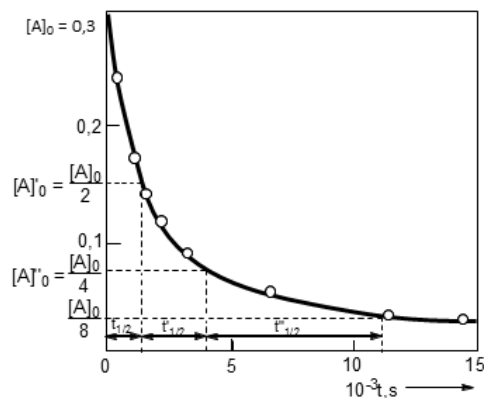
$[A]_0$  = az átalakuló anyag koncentrációja a  $t = 0$  időpontban; és

$[A]_t$  = az átalakuló anyag koncentrációja a  $t$  időpontban

Másodrendű reakciók esetén a felezési idő a kezdeti koncentráció nagyságával fordítottan arányos (minél nagyobb a kezdeti koncentráció, annál kisebb a felezési idő; II-6. ábra):

$$t_{1/2} = \frac{1}{k[A]_0}$$

**II-6. ábra:** Másodrendű reakció koncentráció-idő görbéje



Általában másodrendűek a bimolekuláris reakciók, ha az egymásra ható anyagok koncentrációja közel azonos. A másodrendű reakciók az egyik reakciópartner nagy feleslegben történő alkalmazása esetén azonban elsőrendű reakciókká (*pseudo-elsőrendű reakciókká*) válnak, mivel a nagy feleslegben jelen lévő reakciópartner koncentrációjának időbeli változása elhanyagolhatóvá válik. Ilyen folyamatok pl. a hidrolitikus reakciók, ahol a víz, mint reakciópartner nagy feleslegben van jelen.

**Nulladrendű reakciók**

A nulladrendű reakciók sebessége független a reagáló anyag(ok) koncentrációjától

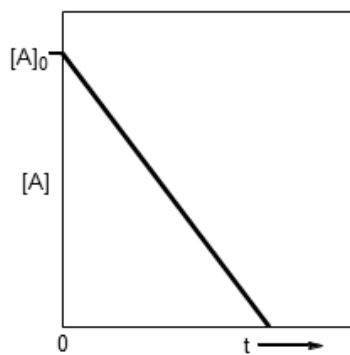
$$v = k [A]^0 = k$$

A reakciók sebességi egyenlete:

$$[A]_t = kt$$

Az egyenlet alapján a nulladrendű folyamatot leíró sebességi egyenlet összetartozó koncentráció-idő ( $[A]_t$  -  $t$ ) értékei egy egyenes mentén helyezkednek el, és az egyenes meredeksége  $-k$  (II-7. ábra):

**II-7. ábra:** Nulladrendű reakció koncentráció-idő görbéje



A sebességi együttható mértékegysége koncentráció/idő, például  $M \cdot s^{-1}$ .

A felezési idő a kiindulási anyag koncentrációjával egyenesen arányos:

$$t_{1/2} = \frac{[A]_0}{2k}$$

**3. Példa.** Az acetilszalicilsav vízdékonysága  $25^\circ\text{C}$ -on  $0,33 \text{ g}/100 \text{ ml}$ . pH 2,5 vizes szuszpenzióban az acetilszalicilsav hidrolitikus bomlása nulladrendű kinetikát követ. A folyamat sebességi együtthatója:

$$k_0 = 5,0 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1} \cdot 0,33 \text{ g/ml} = 1,65 \cdot 10^{-7} \text{ g}/100 \text{ ml} \cdot \text{s}$$

Feltételezve, hogy az aszpirin dózisa  $650 \text{ mg}$  egy teáskanálnyi vízben van szuszpendálva,  $650 \text{ mg}/5 \text{ ml} = 13 \text{ g}/100 \text{ ml}$ . Egy ilyen összetételű szuszpenzióra számolva:

$$t_{90} = \frac{(0,1) \cdot 13,0}{1,65 \cdot 10^{-7}} = 7,9 \cdot 10^6 \text{ s} \quad (91 \text{ nap})$$

Megemlítendő, hogy a szuszpenzióban lévő acetilszalicilsav lejárati ideje (91 nap) szignifikánsan különbözik az oldatban lévő acetilszalicilsav lejárati idejétől (2 nap). Ez annak a következménye, hogy a szilárd fázisban lévő acetilszalicilsav stabil, hidrolitikus bomlás csak az oldott acetilszalicilsav esetén játszódik le. Az oldott acetilszalicilsav

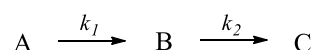
hidrolízise következtében a szuszpenzió vizes fázisa acetilszalicilsavra nézve telítetlenné válik, és a szilárd fázisban lévő acetilszalicilsav oldódásával az oldat acetilszalicilsav koncentrációja – annak hidrolízise ellenére – állandó marad (amíg szilárd acetilszalicilsav is jelen van a rendszerben). Ennek eredménye, hogy a hidrolitikus bomlás nulladrendű kinetikát követ.

### Összetett reakciók

Az összetett reakciók elemi reakciókból tevődnek össze. Az egyes elemi lépésekre az egyszerű reakciók sebességi egyenlete érvényes. Az összetett reakciót képző elemi reakciók összességét, valamint a sebességi állandók hőmérséklet-, nyomás- és közeg-függésére vonatkozó képleteket a reakciók mechanizmusának nevezzük. A összetett reakciók számos példája közül itt csupán az (a) egymást követő, (b) párhuzamos, (c) egyensúlyra vezető, valamint a (d) katalitikus reakciók kerülnek említésre.

### Egymást követő (sorozatos, *konszekutív*) reakciók

A sorozatos reakciókban a termékek önmagukkal vagy a kiindulási anyagok egyikével reakcióba lépnek, és új termékek keletkeznek. A legegyszerűbb sorozatos reakció két kinetikusan elsődrendű lépésből áll, és az ellentétes reakció nem számottevő:



Az egyes lépések sebességi egyenletei a következők:

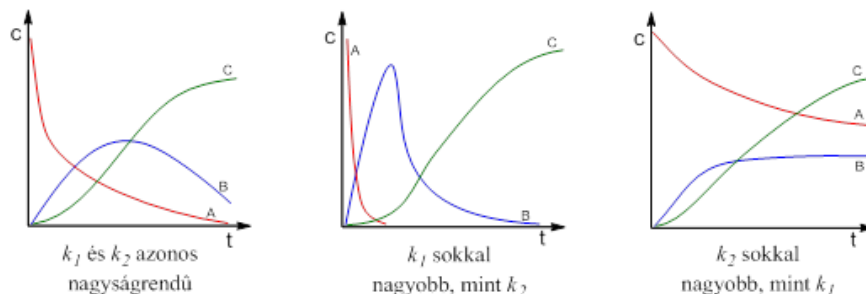
$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1 [A]$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k_1 [A] - k_2 [B]$$

$$\frac{d[C]}{dt} = k_2 [B]$$

Az egyes reakciópartnerek koncentrációját leíró differenciálegyenletek megoldásainak bemutatásának mellőzésével a sorozatos reakciók reakciópartnerei koncentrációinak időbeli függését a II-8. ábra mutatja be.

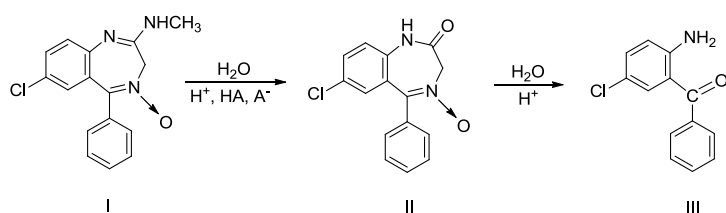
**II-8. ábra:** Sorozatos reakciók reakciópartnerei koncentrációinak időbeli függése



Sorozatos reakciók esetén a teljes folyamat sebességét a (leg)kisebb sebességi álladójú (lassúbb) részfolyamat sebessége határozza meg.

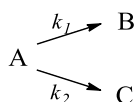
A sorozatos reakciók egyik példája a klórdiazepoxid savas közegben lejátszódó bomlása. A hatóanyag (I) savas oldatban lejátszódó reakciójának elsődleges terméke a (II) laktámszármazék, aminek további hidrolitikus bomlása a (III) benzofenon-származék képződéséhez vezet (II-9. ábra).

**II-9. ábra:** A klórdiazepoxid bomlási folyamata



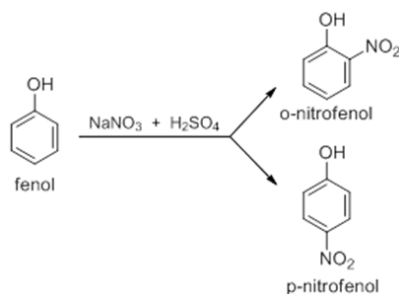
### Párhuzamos (*szimultán*) reakciók

Ugyanazon anyag egy adott reagenssel lejátszódó reakciójában különféle kémiai átalakuláson mehet át, és ezek az átalakulások egyidejűleg, egymás mellett mehetnek végbe (párhuzamos reakciók). A párhuzamos reakciók általános formája:



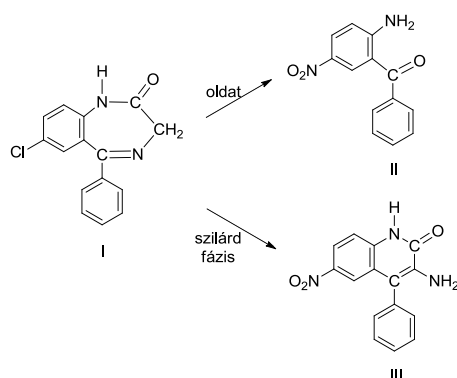
A párhuzamos reakciók gyakoriak a szerves vegyületek reakcióiban. Így például a fenol nitrálási reakciójában párhuzamosan *p*- és *m*-nitrofenol képződik (II-10. ábra)

**II-10. ábra:** A fenol nitrálása



A párhuzamos reakciók egyik gyógyszerészeti példája a nitrazepam oldatban és szilárd fázisban lejátszódó bomlása. A hatóanyag (I) oldatban a (II) benzofenon-származékká, míg szilárd fázisban a (III) 4-fenil-2(1H)-kinazolon-származékká alakul (II-11. ábra). A nitrazepam tartalmú tabletták nedvesség jelenlétében mindkét bomlásterméket tartalmazhatják. A két bomlástermék relatív mennyisége a nedvességtartalom függvényében változik.

**II-11. ábra:** A nitrazepam oldatbeli és szilárd fázisú bomlása



Ha a párhuzamos reakciók egyikének sebessége lényegesen nagyobb a többinél, akkor azt főreakciónak, a többit melléreakciónak nevezzük. A gyakorlatban sokszor azt a reakciót nevezzük főreakciónak, amelyben képződő termékre szükségünk van.

A párhuzamos reakciók legegyszerűbb példái azok, amelyekben két kinetikusan elsőrendű folyamat megy egymás mellett végbe. Ilyen például a fenol nagy feleslegű nitrálóeleggyel lejátszódó reakciója. Ekkor a reakciórendszer sebességi egyenletei a következők:

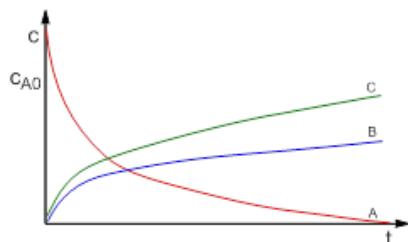
$$-\frac{d[A]}{dt} = k_1[A]$$

$$-\frac{d[A]}{dt} = k_2[A]$$

Összeadás után:

$$-\frac{d[A]}{dt} = (k_1 + k_2) [A]$$

Az egyes reakciópartnerek koncentrációját leíró differenciálegyenletek megoldásainak bemutatásának mellőzésével a fenti párhuzamos reakciók reakciópartnerei koncentrációinak időbeli függését a II-12. ábra mutatja be.

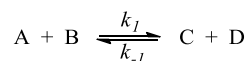
**II-12. ábra:** Párhuzamos reakciók reakciópartnerei koncentrációinak időbeli függése

A párhuzamos folyamatok bruttó sebességét főleg a leggyorsabb részfolyamat szabja meg. Ha a párhuzamos reakciók mindegyike elsőrendű, úgy a bruttó folyamat sebességi állandója a részfolyamatok sebességi állandóinak összege (lásd fent).

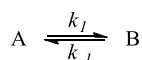
Az egyes párhuzamos részfolyamatok sebességi állandója különböző mértékben változik a hőmérséklettel, és a katalizátorok különbözőképpen módosítják az egyes részfolyamatok sebességét. Így a körülmények megfelelő megváltoztatásával megvalósulhat, hogy az egyik folyamat túlnyomóvá válik a többi mellett.

**Egyensúlyra vezető reakciók**

Az összetett reakciók között aránylag a legegyszerűbbek az egyensúlyra vezető folyamatok. Egyensúlyra vezető folyamatokban a termékek észrevehető sebességgel reagálnak egymással, a kiindulási anyagok újraképződése közben. A folyamat közvetlenül mérhető sebessége a két ellentétes irányú folyamat sebességének a különbsége. Az egyensúlyra vezető reakciók általános formája:



Egyensúlyra vezető reakciók például az izomerizációs reakciók, vagy számos bomlási reakció. Egy egyszerű izomerizációs reakciót figyelembe véve:



A bomlás sebessége:

$$v_1 = - \frac{d[A]}{dt} = k_1 [A]$$

A visszaalakulás sebessége:

$$v_2 = - \frac{d[B]}{dt} = k_2 [B]$$

A bruttó sebesség:

$$v = v_1 - v_2 = - \frac{d[A]}{dt} = k_1 [A] - k_2 [B]$$



Egyensúlyban  $v_1 = v_2$ , s ezért

$$0 = -\frac{d[A]}{dt} = k_1 [A]_e - k_2 [B]_e$$

Az egyenletből tehát:

$$k_1 [A]_e = k_2 [B]_e$$

vagy a jól ismert formában:

$$\frac{[B]_e}{[A]_e} = \frac{k_1}{k_2} = K$$

ahol

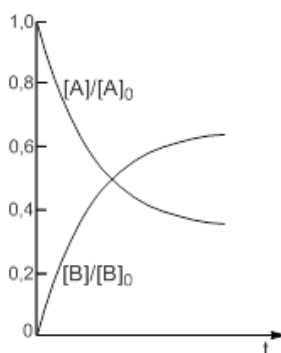
$[A]_e$  az „A” reaktáns egyensúlyi koncentrációja

$[B]_e$  a „B” reaktáns egyensúlyi koncentrációja

K a folyamat egyensúlyi állandó kifejezése

A fenti, egyensúlyra vezető megfordítható reakció reakciópartnerei koncentrációinak időbeli függését a II-13. ábra mutatja be. A két ellentétes irányú folyamat sebessége megfelelő idő elteltével egyenlővé válik. Ekkor a makroszkopikus bruttó folyamat megáll, noha a kiindulási anyagok teljes mennyisége nem reagált el. Egyensúly áll be, melyben a résztvevő anyagok mindegyikének koncentrációja a reakcióelegyben számottevő.

**II-13. ábra:** Egyensúlyra vezető reakciók reakciópartnerei koncentrációinak időbeli függése



### Katalitikus reakciók

Ha egy reakció aktiválási energiája nagy, a szobahőmérsékleten lejátszódó ütközések csak igen kis hányada vezet reakcióra. A reakciósebességet nagymértékben növelik egyes adalékanyagok, az ún. *katalizátorok*. A katalizátorok részt vesznek a reakcióban, közbeeső, átmeneti terméket képeznek, majd visszaképződnek és a végtermék mellett eredeti alakjukban és mennyiségben megtalálhatók.

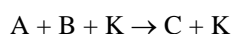
A katalizátor hatása elsősorban azzal magyarázható, hogy *csökkenti a reakció aktiválási energiáját* (az aktivációs gát magasságát) (II-1. ábra).

Ha a katalizátor ugyanabban a fázisban van mint a reakcióelegy, akkor *homogén katalízisről* (pl. savak vizes oldatokban), ha egy másik fázisban van, akkor *heterogén katalízisről* beszélünk (pl. gázfázisú reakciók szilárd halmazállapotú katalizátorai).

A homogén katalitikus reakciók sebességi egyenlete a következőképpen módosul: Legyen az  $A + B \rightarrow C$  sztöchiometriai egyenlettel leírható elemi reakció, melynek sebességi egyenlete:

$$v = k [A] [B]$$

Egy K katalizátor részvételével lejátszódó reakció



melynek sebességi egyenlete

$$v_k = k_k [A] [B] [K]$$

A katalizátor rendűségének meghatározását a pszeudozérus rendek módszerével, vagy a kezdeti sebességek módszerével lehet elvégezni.

Tekintve, hogy a két (nem-katalizált és katalizált) reakció párhuzamosan játszódik le, a teljes folyamatra vonatkozó sebességi egyenlet két tagból áll:

$$v = (k + k_k)[A][B][K]$$

Az új út megnyílása a  $k_k$  értékétől függően növeli a reakciósebességet, de katalízisről általában csak akkor beszélünk, ha

$$k_k [K] \gg k$$

A szilárd halmazállapotú katalizátorok részvételével lejátszódó reakciókban meghatározó szerepet játszik a reaktánsok felületen történő adszorpciója valamint az adszorbeált részecskék mozgékonyasága a felületen. Az adszorpció mértékét általában a relatív borítottsággal ( $\Theta$ ) jellemezzük:

$\Theta$  = elfoglalt adszorpciós helyek száma/az összes adszorpciós helyek száma.

Az atomok és molekulák (a) fiziszorpcióval és (b) kemiszorpcióval kötődhetnek a felülethez. A fiziszorpció esetén van der Waals-típusú kölcsönhatások (pl. diszperziós és dipólus kölcsönhatások) alakulnak ki az adszorbens és a szubsztrátok között. A van der Waals kölcsönhatások gyengék, az adszorpció során felszabaduló kis mennyiségű energia nem elegendő ahhoz, hogy kémiai kötéseket felszakítson. Így a fizikailag kötött molekula megőrzi alapvető tulajdonságait, de szerkezete a felülettel kialakított kölcsönhatás eredményeképpen torzulhat. A kemiszorpció során a felülethez ütődő részecske azzal kémiai (rendszerint kovalens) kötést létesít, majd úgy mozog a felületen, hogy a maximális koordinációjú helyet találja meg az adszorbensen. A kemiszorpció entalpiája sokkal nagyobb, mint a fiziszorpcióé, így az adszorbeált molekula teljesen szétszakadhat a felületi atomok lekötetlen vegyértékeinek megfelelően. Ez az alapja a felületek katalitikus hatásának.

Egyes anyagok a reakciók sebességét csökkentik (*inhibitorok*), mások a katalizátorok hatását fokozzák, anélkül, hogy ők maguk katalizátorok lennének (*promotorok*).

A katalízis egyik speciális esete az ún. *autokatalízis*. Autokatalízisnek azt a jelenséget nevezzük, amikor a képződő termékek valamelyike gyorsítja azt a reakciót, amiben képződött. Az autokatalitikus reakciók jellemzője, hogy egy indukciós periódust követően a sebesség egy maximális értéket vesz fel. A reakció lassan ugyan, de például a jelen lévő szennyező anyagok hatására elindul, majd a termék keletkezése, a katalizátor hatására felgyorsul.

### III A gyógyszervegyületek szerkezete és stabilitása közötti összefüggések

A vegyületek reaktivitását (reaktivitásuk elmaradását) döntően befolyásoló szerkezeti jellegzetességek, a szerkezet és a reaktivitás közti összefüggések megismerése a hatóanyag-kutatás és optimalizálás egyik fontos eleme. Az ún. *kvantitatív szerkezet-hatás*, valamint *szerkezet-reaktivitás* összefüggések (Quantitative structure activity (property) relationships, magyar nyelven is elfogadott rövidítése QSA(P)R) matematikai kapcsolatot írnak le a molekulák szerkezeti jellemzői és valamilyen (re)aktivitás adatuk között. A mennyiségi függvénykapcsolat segítségével könnyebben megérthető, hogy milyen tulajdonságok felelősek egy adott (re)aktivitás létéért vagy nemléteért, illetve mértékéért. A modell alapján költséges vizsgálatok elvégzése nélkül új vegyületek (re)aktivitása is számszerűen előre megbecsülhető.

A QSAR történetének pontos kezdetét nem ismerjük, alapjai megközelítőleg száz éven keresztül alakultak ki, az 1860-as évektől az 1960-as évekig. Az 1890-es évek végén H. H. Meyer és C. E. Overton a narkózis mechanizmusának vizsgálata közben fedezték fel, hogy a semleges szerves vegyületek toxicitása és az olaj/víz fázisok közötti megoszlási hányadosuk között kapcsolat van. Az 1930-as években vizsgálatok kezdődtek, annak megismerésére, hogy milyen összefüggés van a kémiai szerkezet és a reakciósebességi, illetve az egyensúlyi állandó között. Az egyik legkiemelkedőbb eredmény *L.P. Hammett* munkássága volt. Az 1960-as években *C. Hansch*, *T. Fujita*, valamint *S.M. Free Jr.* és *J.W. Wilson* munkásságával indult el tulajdonképpen az, amit ma klasszikus szerkezet-hatás összefüggéseknek neveznek. *C. Hansch* és *T. Fujita* egyik legjelentősebb hozzájárulása a QSAR kialakulásához az volt, hogy a vegyületek biológiai hatásának leírására több fizikai-kémiai paramétert kombináltak egy egyenletben:

$$\log 1/c = a \cdot \pi + b \cdot \sigma + \dots + \text{konstans}$$

ahol

$c$  = moláris koncentráció (mol/dm<sup>3</sup>), ami valamilyen biológiai hatást vált ki

$\pi$  = lipofilitás hozzájárulás

$\sigma$  = elektronikus Hammett konstans

Ezzel a módszerrel – amit Hansch analízisnek neveztek el – számos *in vitro* mért biológiai hatást tudtak modellezni.

Bár a molekulaszerkezet és az aktivitás közötti összefüggések keresése a rokon szerkezetű vegyületek biológiai hatásának alaposabb megismerése céljából indult meg, a módszer sikeresen alkalmazható a molekulaszerkezet és a reaktivitás közötti összefüggések megismerésére is.

Egy QSAR módszer kifejlesztése azon a feltevésen alapul, hogy az ugyanazon célmolekulát (célpontot/területet) elérő és ugyanazzal a mechanizmussal kölcsönhatásba lépő kémiai anyagok viselkedése hasonló kémiai tulajdonságaik miatt hasonló. A mennyiségi szerkezet-reaktivitás összefüggés (QSAR) számítások menete három fő lépésre osztható: az (a) változó-kiválasztásra, a (b) modell paramétereinek becslésére és a (c) validálásra. A vegyületek szerkezetét különböző tulajdonságaikkal (az ún. *deskriptorokkal*) jellemezhetjük, melyek számított, vagy egyszerűen mérhető sajátságok. Ezekből a változó-kiválasztás során kiemeljük azokat, amelyek a legjobban

kódolják az előre jelezni kívánt tulajdonságot. Stabilitás vizsgálati szempontból ez a tulajdonság a reaktivitás, a reakciósebességi állandó ( $k$ ) és annak hőmérséklet-függése. A kiválasztott változók segítségével építjük fel a matematikai modellt, ahol a (re)aktivitás a függő változó, a deskriptorok pedig a független változók.

A felállított modell előrejelző képességét a validálási folyamat során ellenőrizni kell. Ahhoz, hogy mindezt megtehesük, adatainkat célszerű már az elemzés megkezdése előtt (a) betanuló (begyakorló)-, (b) kalibrációs-, valamint (c) teszt-készletekre felosztanunk. A betanuló készlet (adathalmaz) segítségével történik a deskriptorok kiválasztása, a kalibrációs-készlet felhasználásával végezzük a matematikai modell paramétereinek becslését és a teszt-készlettel ellenőrizzük, hogy a felállított modell alkalmas-e széleskörű előrejelzésre.

A deskriptorok a molekulát mindazon sajátosságai, melyek a molekulaszervezethez egyértelműen hozzárendelhetők. E változók lehetnek mért, illetve számított adatok. A módszer kialakulásának kezdetén elsőként számított deskriptorokkal aromás vegyületek szubsztituenseinek (elektronikus, lipofil valamint sztérikus) tulajdonságait jellemezték. Közéjük tartozik például a szubsztituensek elektronikus tulajdonságait jellemző *Hammett-sigma*, a szubsztituensek lipofil tulajdonságát jellemző  $\pi$  ( $\pi$ )-*konstans*, valamint a vegyületek polarizálhatóságát jellemző *moláris refraktivitás*. A QSAR/QSPR modellezés fejlődésével folyamatosan nőtt az egyszerűen meghatározható és/vagy számítható deskriptorok száma.

A rendelkezésre álló deskriptorok közül az adott tulajdonságot kódolni képes független változók kiválasztása kulcsfontosságú lépés a modellépítés során. A molekulaszervezethez jellemző nagyszámú deskriptor kiválasztásának első lépéseként kizárjuk azokat a deskriptorokat, melyek egymást helyettesítő (redundáns) információkat hordoznak, vagy varianciájuk kicsi. A modellépítés során konkrét matematikai összefüggéshez jutunk a deskriptorok és a függő változó között. A modellek jóságát jellemző legfontosabb statisztikai paraméterek a (a) korrelációs együttható ( $R^2$ ), a (b) reziduális szórás ( $SD$ ) és a (c) teljes modell *F-próbája*. E statisztikai paraméterek a modell leíró képességét jellemzik.

A modellek validálására több, széles körben elfogadott módszer létezik. Az ún. külső validálás (*external validation*) esetén a begyakorló készlettől független tesztkészlet függő változóinak használatával meghatározzuk a modell  $SD$  és  $R^2$  statisztikai paramétereit. Ugyancsak elterjedt, ún. belső validálási módszer a keresztellenőrzés (*cross-validation*). Ennél a módszernél nem tesszük félre a számítás megkezdése előtt a molekulák egy részét ellenőrzés céljából. A változó kiválasztást és a paraméterbecslést a teljes adatkészlet bevonásával végezzük el. Azt követően kihagyjuk a modellből a teszt készlet molekuláinak függő változó értékeit és a maradék felhasználásával jelezzük azokat előre. Az így kapott független változó értékekre meghatározzuk az  $SD$  és  $R^2$  értékeket.

A validált modellben a függő változó (pl. reakciókinetikai állandó) ( $y$ ) és a  $p$  darab független változó (deskriptor) ( $x_1, x_2, \dots, x_p$ ) közti kapcsolatot az alábbi módon írhatjuk fel:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p$$

Célunk a  $b$  regressziós együtthatók becslése, ami klasszikus módon a legkisebb négyzetek módszer alapján történik.

A Hammett-féle szubsztituens konstans ( $\sigma$ ) a szubsztituált benzolszármazékok funkcionális csoportjához viszonyított *meta*- és *para*-helyzetű szubsztituenseknek a funkcionális csoport reaktivitására gyakorolt hatását jellemzi. A különböző

szubsztituensekre jellemző konstansok meghatározása azon a megfigyelésen alapult, hogy a *m*- és *p*-szubsztituált aromás vegyületek funkciós csoportjainak reakciósebességi ( $k_i$ ) vagy egyensúlyi ( $K_i$ ) állandóinak logaritmusai lineáris összefüggést mutatnak a megfelelő *m*- és *p*-szubsztituált benzooesavak disszociációs állandóinak ( $K_i'$ ) logaritmusával:

$$\log \frac{k_i}{k_0} = \rho \cdot \sigma_i, \text{ vagy}$$

$$\log \frac{K_i}{K_0} = \rho \cdot \sigma_i$$

ahol

$$\sigma_i = \log \frac{K_i'}{K_0'}$$

$k_0$ , ill.  $K_0$  = a nem-szubsztituált vegyület sebességi, illetve egyensúlyi állandója,

$K_0'$  = a nem-szubsztituált benzooesav disszociációs állandója,

$\sigma_i$  = egy meghatározott szubsztituensre és annak helyzetére jellemző szubsztituensállandó,

$\rho$  = reakcióállandó.

A szubsztituensállandó az adott szubsztituensnek a reakciócentrum (funkciós csoport) elektronsűrűség-változását előidéző mértéke. Az elektronsűrűséget csökkentő (elektronvonzó) szubsztituensek állandói negatív előjelűek. A  $\rho$  reakcióállandó az adott reakció érzékenységet fejezi ki az aromás gyűrű szubsztituenseinek hatásaival szemben. Néhány gyakori szubsztituens Hammett-sigma értékét a III.1. táblázat mutatja be.

### III-1 táblázat: Néhány gyakori szubsztituens Hammett-sigma ( $\sigma_m$ és $\sigma_p$ ) értéke

Szubsztituens	$\sigma_m$	$\sigma_p$
-NH <sub>2</sub>	-0,16	-0,66
-OCH <sub>3</sub>	0,12	-0,27
-CH <sub>3</sub>	-0,07	-0,17
-H	0,00	0,00
-F	0,34	0,06
-Cl	0,37	0,23
-CN	0,56	0,66
-NO <sub>2</sub>	0,71	0,78

Formázott: Betűtípus: Félkövér, Nincs nyelvhelyesség-ellenőrzés

Az aromás gyűrű szubsztituensei a reakciócentrumra nem csak poláros, de amennyiben a reakciócentrum környezetében helyezkednek el – így például az *orto*-szubsztituált benzolszármazékok, vagy alifás vegyületek reakciói során – sztérikus hatásuk eredményekben is befolyásolják a reakciók sebességét. Ezért ezekre a reakciókra a fenti – tisztán a szubsztituensek poláros hatásain alapuló – összefüggések nem érvényesek. Mivel e folyamatok – pl. alifás észterek hidrolízise – során a reakciócentrum környezetében lévő szubsztituensek két (elektronikus és sztérikus) hatása is érvényesül, R.W. Taft munkái alapján e folyamatokban az egyes szubsztituensek nem egy, hanem két szubsztituens-konstans értékkel jellemezhetők. Különböző karbonsav metil-észterek hidrolízise kinetikai vizsgálatának eredményeképpen azt találta, hogy a reakciósebességi állandók ( $k_i$ ) logaritmusai lineáris

összefüggést mutatnak a szubsztituensek ún. poláros ( $\sigma^*$ ) és sztérikus ( $E_i$ ) szubsztituensállandóival:

$$\log \frac{k_i}{k_{\text{CH}_3}} = \rho^* \sigma^* + \delta E_i$$

ahol

$k_i$ , ill.  $k_{\text{CH}_3}$  = az adott szubsztituens, illetve a metilszubsztituens hordozó metilészter hidrolízisének sebességi állandója

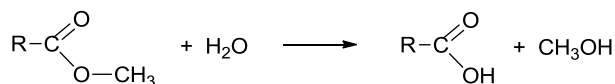
$\sigma_i^*$  = egy meghatározott szubsztituensre jellemző poláros szubsztituensállandó

$E_i$  = egy meghatározott szubsztituens hordozó metilészterre jellemző sztérikus szubsztituens állandó

$\rho^*$  = a szubsztituensek poláros hatását jellemző reakcióállandó

$\delta$  = a szubsztituensek sztérikus hatását jellemző reakcióállandó

A poláros szubsztituensállandó ( $\sigma_i^*$ ), valamint a sztérikus szubsztituensállandó ( $E_i$ ) különböző karbonsavak metil-észtereinek sav- illetve bázis-katalizált hidrolízisének reakciósebességi állandóiból származtatott deskriptorok.



$$\sigma_i^* = \left( \frac{1}{1,48} \right) \left[ \log \left( \frac{k_i}{k_{\text{CH}_3}} \right)_B - \log \left( \frac{k_i}{k_{\text{CH}_3}} \right)_A \right]$$

$$E_i = \log \left( \frac{k_i}{k_{\text{CH}_3}} \right)_A$$

ahol

$\left( \frac{k_i}{k_{\text{CH}_3}} \right)_A$  = az adott szubsztituens (R), illetve a metilszubsztituens ( $\text{R}=\text{CH}_3$ ) hordozó metil-észter sav-katalizált reakciósebességi állandóinak hányadosa

$\left( \frac{k_i}{k_{\text{CH}_3}} \right)_B$  = az adott szubsztituens (R), illetve a metilszubsztituens ( $\text{R}=\text{CH}_3$ ) hordozó metil-észter bázis-katalizált reakciósebességi állandóinak hányadosa

Néhány gyakori szubsztituens  $\sigma^*$  és  $E_i$  értékeit a III-2. táblázat foglalja össze.

**III-22 táblázat.** Néhány gyakori szubsztituens  $\sigma^*$  és  $E_i$  értékeit

Szubsztituens	$\sigma^*$	$E_i$
-H	0,49	1,24
-CH <sub>3</sub>	0	0
-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-0,10	-0,07
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0,19	-0,47
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-0,30	-1,54
-CH <sub>2</sub> Ph	0,22	-0,38
-PH	0,60	-2,55

**Formázott:** Betűtípus: Félkövér, Nincs nyelvhelyesség-ellenőrzés

A Taft-egyenletet – a Hammett-egyenlethez hasonlóan – gyakran alkalmazzák reakciókinetikai és/vagy biológiai kémiai folyamatok elemzésére.

A Taft-paraméterek segítségével végzett modellek leggyakoribb alakja a következő:

$$\log \frac{k_i}{k_0} = \rho^* \sigma^* + \delta E_i$$

ahol

$k_i$  = az adott szubsztituenssel bíró vegyület hidrolízisének sebességi állandója

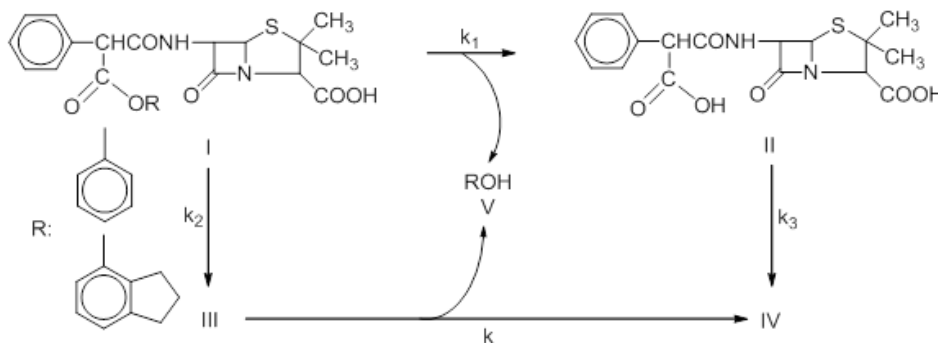
$k_0$  = a metil-szubsztituált vegyület hidrolízisének sebességi állandója

Amikor a szubsztituensek szterikus hatásai elhanyagolhatók, akkor az egyenlet az alábbi formává egyszerűsödik:

$$\log \frac{k_i}{k_0} = \rho^* \sigma^*$$

Az alifás karbonsav-észterek hidrolízis-sebességének függése az észteresítő alkohol szénhidrogén molekuláriszétől az észter-típusú profarmakonok tervezésének egyik igen fontos fizikai-kémiai alapja. Így például előállítható a gyomor erősen savas kémhatására rendkívül érzékeny és a gyomor-bélrendszerből rosszul felszívódó karbenicillin (II) fenil- (carfecillin), valamint 1-indanilésztere (carindacillin) (I), az anyavegyület *per os* alkalmazható ún. profarmakonjai (III-1. ábra).

### III-1. ábra: A karbenicillin profarmakonjainak hidrolízise



A szintetizált származékok észtercsoportjának savkatalizált hidrolízise elhanyagolható, és béta-laktám gyűrűje – az aromás gyűrűk induktív hatása eredményeképpen nem érzékeny a gyomor savas kémhatására. Ugyanakkor, az észterfunkció hidrolízise az enyhén lúgos kémhatású vékonybél szakaszon is elhanyagolható a nagy térkitöltésű fenolszármazékok szterikus gátló hatása eredményeképpen. A gasztrointesztinális rendszerből az anyavegyülethez viszonyítva többszörös sebességgel felszívódó profarmakonok a felszívódott és a véráramba került származékokból nonspecifikus észterázok által katalizált reakcióban válik szabaddá a hatékony anyavegyület (II).



## IV Szilárd fázisban lejátszódó bomlások

A vegyületek szilárd fázisban lejátszódó bomlása a gyógyszerstabilitási vizsgálatok egyik kiemelkedő jelentőségű területe. Ismerete jelentőséggel bír, mind a hatóanyagok és a formulázott gyógyszerkészítmények tárolási körülményeit, mind a gyógyszerformulázás kémiai és gyógyszer-technológiai szempontjait illetően.

A szilárd fázisban lejátszódó kémiai folyamatok természetének és kinetikájának megismerése jóval összetettebb, mint a gáz- és folyadék-fázisban lejátszódó reakciók esetén. Formulázott gyógyszerkészítmények (pl. tabletták, kapszulák) esetén az elemzést még összetettebbé teszik a különféle gyógyszer-technológiai segédanyagok, melyek katalizálhatnak folyamatokat és/vagy reakcióba léphetnek a hatóanyagokkal.

Az oldatban lejátszódó gyógyszerbomlások legtöbbje pszeudo-elsőrendű kinetika szerint játszódik le. Amikor ugyanaz a hatóanyag szuszpenzióként kerül alkalmazásra, bomlása pszeudo-nulladrendű kinetikát követ, mert csak az állandó koncentrációban jelenlévő oldott hatóanyag bomlása játszódik le. Hasonlóképpen, szilárd hatóanyagok bomlása is leggyakrabban oldatban – a szilárd hatóanyag felületén adszorbeálódó folyadékban oldott hatóanyag esetén – játszódik le. A szilárd fázisú bomlási reakciók során oldószer forrása lehet

- a.) a hatóanyag megolvadt formája, vagy a formulázás során alkalmazott alacsony olvadáspontú gyógyszer-technológiai segédanyag;
- b.) a granulálási műveletet követően visszamaradt nedvesség vagy más oldószermaradvány;
- c.) a hatóanyag(ok), a gyógyszer-technológiai segédanyagok (pl. keményítő, laktóz, mikrokristályos cellulóz), illetve a formulázott gyógyszerkészítmény (pl. granulátum, tablettá) felületén adszorbeálódó nedvesség; valamint
- d.) a vegyületek kristályvíz vagy egyéb kémiaileg kötött oldószer tartalma, melyek a hőmérsékletváltozások hatására szabadabbá válhatnak.

A szilárd fázisban lejátszódó gyógyszerbomlások négy kategóriába sorolhatók:

- 1.) *Szolvolízis*. Ez a leggyakoribb formája a szilárd fázisban lejátszódó gyógyszerbomlásoknak. Természetét illetően a folyamat az oldószerrel lejátszódó kémiai reakció eredménye.
- 2.) *Oxidáció*. A hatóanyagok oxidációja leggyakrabban az oldószerben oldott hatóanyag és molekuláris oxigén reakciójának eredményeképpen játszódik le. Találkozhatunk azonban folyamatokkal, melyekben az oxidáció oldószer jelenlétének hiányában játszódik le.
- 3.) *Fotolízis*. A fotolitikus bomlások (pl. a fenotiazinok, vagy az A-vitamin bomlása) szintén lejátszódhat oldószer jelenlétében, de oldószer jelenlétének hiányában is. A reakciók természetének, illetve a fény limitált penetrációs képességének eredményeként, a fotolitikus reakciók a szilárd felület egy vékony rétegében játszódhatnak le.
- 4.) *Pirrolízis*. A pirrolitikus bomlások hő hatására lejátszódó folyamatok, melyek nem igénylik oldószer jelenlétét. A pirrolitikus bomlások nem tipikus gyógyszerbomlási folyamatok. Kivételt képeznek azok az esetek, melyek során a hatóanyag, vagy a formulázott gyógyszerkészítmény extrém magas hőmérsékleti viszonyok közé kerül.

A szilárd fázisú bomlások (reakciók) során a reakciók előrehaladását leíró sebességi egyenletek összetettebbek, mint a homogén fázisú reakciók esetén megismert törvényszerűségek. Kísérletileg a reakciók vizsgálhatók izotermikus és nem-izotermikus körülmények között. Mindkét fűtési protokoll esetén kapott kísérleti adatok értelmezésére számos matematikai módszer került kidolgozásra.

Mivel a gyógyszerbomlási folyamatok általában izotermikus körülmények között játszódnak le, így e tananyag a nem-izotermikus folyamatok elemzésével nem foglalkozik.

A szilárd fázisú, izotermikus körülmények lejátszódó reakciók sebességi egyenlete az alábbi egyenlettel írható le:

$$\frac{d\alpha}{dt} = A \cdot e^{-(E_A/RT)} \cdot f(\alpha)$$

ahol

- $\alpha$  = reaktáns(ok) tömegének aránya
- $A$  = preexponenciális faktor
- $E_A$  = aktiválási energia
- $T$  = abszolút hőmérséklet
- $f(\alpha)$  = reakciómodell

A reakció előrehaladását jellemző  $\alpha$  tömegmérésen alapuló kinetikai vizsgálatok során a következőképpen definiálható:

$$\alpha = \frac{m_0 - m_t}{m_0 - m_\infty}$$

ahol

- $m_0$  = a reaktáns kiindulási tömege
- $m_t$  = a reaktáns  $t$  időpontban mért tömege
- $m_\infty$  = a reaktánsnak a kísérlet végén mért tömege

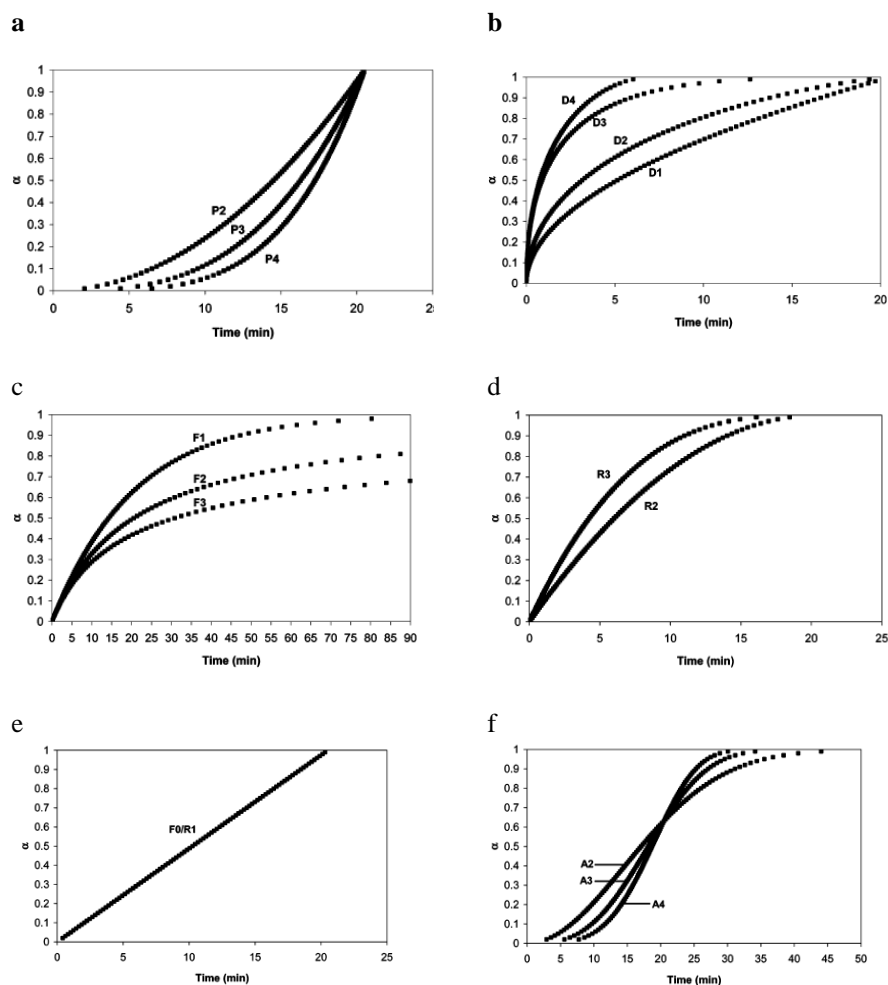
A szilárd fázisban lejátszódó reakciók vizsgálatának gyakori módszerei a *termogravimetriás mérések*. Az izotermális vizsgálati körülmények között elvégzett kísérletek során nyert termogravimetriás mérési eredmények alapján kapott  $\alpha_t - t$  értékpárok a reakció előrehaladásának sebességét jellemző paraméterek meghatározására alkalmas mérési eredmények.

Az eredmények kiértékelése  $\equiv$  az összetartozó  $\alpha_t - t$  értékpárok közötti összefüggés matematikai függvénykapcsolattal történő jellemzése – különböző modellek segítségével lehetséges. A szilárd fázisú reakciók vizsgálata során mechanisztikus feltételezések alapján számos modell került kimunkálásra. Ugyanakkor, számos modell a kísérleti adatokat legjobban leíró, mechanisztikus feltételezéseket nélkülöző, empirikus alapon született. Ezért nagyszámú egyenlettel találkozhatunk az irodalomban. Ezeket a modelleket egyrészt (1) az összetartozó  $\alpha_t - t$  értékpárokat ábrázoló görbék alakja, másrészt (2) mechanisztikus feltételezések alapján csoportosíthatjuk.

1.) A  $\alpha_t - t$  értékpárok közötti kapcsolatot leíró *függvények alakja alapján* a kinetikai modellek négy különböző csoportba sorolhatók: (1) gyorsuló, (2) lassuló, (3) lineáris valamint (4) szigmoid. Gyorsuló reakciók esetén a reakciósebesség ( $d\alpha/dt$ ) a reakció előrehaladása során nő (IV-1a. ábra). Hasonlóképpen, lassuló reakciók esetén a reakciósebesség a reakció előrehaladásával csökken (IV-1b-d. ábra). A lineáris

reakciómodell szerint lejátszódó reakciók esetén a reakció sebessége állandó marad (IV-1e. ábra), míg a szigmoid modell alapján lejátszódó reakciókban a sebesség a reakció előrehaladásának függvényében egy harang alakú összefüggést mutat (IV-1f. ábra)

**IV-1. ábra:** Szilárd fázisú reakciók  $\alpha_t - t$  értékpárjainak kapcsolatai (Az egyes görbék jelölésének magyarázatát lásd a IV-1. táblázatban)



2.) A reakció lejátszódásának feltételezett vagy kísérletesen igazolható *mechanizmusa alapján* a kinetikai modellek négy csoportba (a) gócképződési, (b) geometriai-összehúzóási, (c) diffúzió-kontrollált és (d) reakciórend-kontrollált csoportokba sorolhatók (IV-1. táblázat).

A reakció kinetikai paraméterei ( $f(\alpha)$ ,  $E_A$ ) az izotermikus kinetikai mérések adataiból a

$$\frac{d\alpha}{dt} = A \cdot e^{-(E_A/RT)} \cdot f(\alpha)$$

differenciálegyenlet integrált formája alapján határozhatók meg. Az egyenlet integrálásával a

$$g(\alpha) = A e^{-(E_A/RT)} \cdot t$$

egyenlethez jutunk, ahol  $g(\alpha)$  – az integrált reakció modell – a következőképpen definiálható:

$$g(\alpha) = \int_0^\alpha \frac{d\alpha}{f(\alpha)}$$

A leggyakoribb reakció modelleket ( $f$ ) és integrált formáikat ( $g$ ) a IV-1. táblázat foglalja össze.

**IV-11 táblázat.** Szilárd fázisú reakciók különböző reakciómodelljei ( $f$ ) és integrált formái ( $g$ ).

**Formázott:** Betűtípus: Félkövér, Nincs nyelvhelyesség-ellenőrzés

modell	differenciál forma $f(\alpha) = 1/k \, d\alpha/dt$	integrált forma $g(\alpha) = kt$
<i>gócképződési modellek</i>		
hatvány törvény (P2)	$2\alpha^{1/2}$	$\alpha^{1/2}$
hatvány törvény (P3)	$3\alpha^{2/3}$	$\alpha^{1/3}$
hatvány törvény (P4)	$4\alpha^{3/4}$	$\alpha^{1/4}$
Avrami-Arofejev (A2) modell	$2(1 - \alpha)[- \ln(1 - \alpha)]^{1/2}$	$[- \ln(1 - \alpha)]^{1/2}$
Avrami-Arofejev (A3) modell	$3(1 - \alpha)[- \ln(1 - \alpha)]^{2/3}$	$[- \ln(1 - \alpha)]^{1/3}$
Avrami-Arofejev (A4) modell	$4(1 - \alpha)[- \ln(1 - \alpha)]^{3/4}$	$[- \ln(1 - \alpha)]^{1/4}$
Prout-Tompkins (B1) modell	$\alpha(1 - \alpha)$	$\ln[\alpha/(1 - \alpha)] e^\alpha$
<i>geometriai-összehúzóási modellek</i>		
felületi összehúzóás (R2)	$2(1 - \alpha)^{1/2}$	$1 - (1 - \alpha)^{1/2}$
térfogati összehúzóás (R3)	$3(1 - \alpha)^{2/3}$	$1 - (1 - \alpha)^{1/3}$
<i>diffúzió-kontrollált modellek</i>		
1-D-diffúzió (D1)	$1/(2\alpha)$	$\alpha^2$
2-D-diffúzió (D2)	$- [1/\ln(1 - \alpha)]$	$((1 - \alpha)\ln(1 - \alpha)) + \alpha$
3-D-diffúzió (D3)	$[3((1 - \alpha)^{2/3})/[2(1 - (1 - \alpha)^{1/3})]]$	$(1 - (1 - \alpha)^{1/3})^2$
Ginstling-Brounshtein (D4)	$3/[2((1 - \alpha)^{-1/3} - 1)]$	$1 - (2/3)\alpha - (1 - \alpha)^{2/3}$
<i>reakciórend-kontrollált modellek</i>		
nulladrend (F0/R1)	1	$\alpha$
elsőrend (F1)	$(1 - \alpha)$	$-\ln(1 - \alpha)$
másodrend (F2)	$(1 - \alpha)^2$	$[1/(1 - \alpha)] - 1$
harmadrend (F3)	$(1 - \alpha)^3$	$(1/2)[(1 - \alpha)^{-2} - 1]$

A szilárd fázisú reakciók kinetikai mérési eredményeinek helyes modell segítségével történő kiértékelése elengedhetetlen a szilárd fázisú átalakulások (pl. tablettákban lejátszódó bomlási folyamatok) időbeli lefolyásának az előrejelzéshez. A témával kapcsolatos részletesebb információk a hivatkozott közleményekben megtalálhatók.

## V A reakciósebesség változása a hőmérséklettel

A reakciók sebességének hőmérsékletfüggését legegyszerűbben gázfázisú reakciók lejátszódása során vizsgálhatjuk. A szobahőmérsékletű, légköri nyomású gázokban a kinetikus gázelmélet alapján kiszámítható másodpercenkénti nagyszámú ütközés és a gázreakciók adott körülmények között mérhető sebességi állandóinak esetenként megfigyelhető nagyfokú különbsége alapján megállapítható, hogy a reagáló részecskék nem minden ütközése hatásos, a lassú reakciókban az ütközések csak elenyésző törtrésze vezet kémiai átalakuláshoz.

A kémiai reakciók sebességére vonatkozó kísérleti adatok azt mutatták, hogy a reakciók sebessége általában exponenciálisan nő a hőmérséklettel, és a sebességi állandó logaritmusai lineárisan változik a hőmérséklet reciprok értékével:

$$\lg k = a - b/T$$

ahol

$k$  = a reakció sebességi állandója

$a$  és  $b$  = a hőmérséklettől független állandó

$T$  = a hőmérséklet (K)

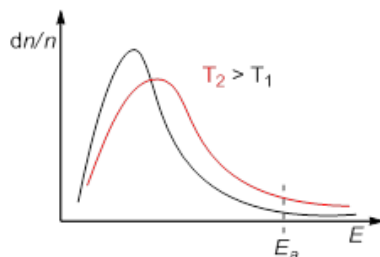
Ez az összefüggés (*Arrhenius-féle tapasztalati törvény*) gázokban és oldatokban lejátszódó (homogén fázisú) reakciókra érvényes.

A hőmérsékletnek a reakciósebességre gyakorolt hatását az ütközési elmélet és az aktiválási komplexek kialakulásának elmélete értelmezi. A kémiai átalakuláshoz a reagáló anyagok részecskéinek ütköznie kell egymással. A gázmolekulák ütközési száma és a reagáló molekulák száma közötti nagy különbségeknek az a magyarázata, hogy csak azok a molekulák képesek az ütközések során reagálni, melyeknek határozottan nagyobb az energiája, mint az adott hőmérsékleten a részecskék átlagértéke. A reagáló molekuláknak az átlagosnál nagyobb energiával kell rendelkeznie. Ez az energia a reakció ún. *aktiválási energiája* ( $E_A$ ).

A reakciók túlnyomó többségében az aktiválási energia a termikus mozgásból származik (termikus aktiválás). Vannak reakciók azonban, melyekben az aktiválási energia forrása más, például elektromos energia, radioaktív sugárzás, vagy fényenergia. Megjegyezendő, hogy fenti *Arrhenius-féle tapasztalati törvény*, valamint az ún. *Arrhenius-egyenlet* (lásd később) érvényessége esetén az aktiválás tisztán termikus, vagyis fénynek, radioaktív sugárzásnak, vagy egyéb energiaforrásnak nincs szerepe abban, hogy a kiindulási anyagok reakcióképes (aktivált) állapotba kerülnek.

A gázok kinetikus elméletével kapcsolatos ismereteink alapján tudjuk, hogy adott hőmérsékleten a gázmolekulák különböző sebességgel mozognak. Minden hőmérsékleten megfigyelhető egy legvalószínűbb sebesség, és az attól eltérő sebességek valószínűsége fokozatosan csökken. A különböző sebességgel mozgó részecskék számának eloszlását leíró egyenlet a *Maxwell-féle sebességeloszlási törvény* (V-1. ábra).

V-1. ábra: Gázhalmazállapotú molekulák sebességeloszlási görbéje



A sebességeloszlási görbe aszimmetrikus: a legkisebb sebességeknél a görbe élesen végződik, a nagy sebességek felé viszont nincs éles határa. Elvértve igen magas sebességek is előfordulhatnak. Reakciókinetikai szempontból azok a molekulák aktívak, amelyeknek energiája legalább a reakció aktiválási energiájának ( $E_A$ ) megfelelő értékkel nagyobb az adott hőmérsékletnek megfelelő átlagos energiánál. Azon a hőmérsékleten ahol a részecskék átlagos energiája lényegesen kisebb az aktiválási energiának megfelelő értékénél, a molekuláknak csak egy kis hányada rendelkezik az aktiválási energiának megfelelő sebességgel. Magasabb hőmérsékleten, ahol az átlagos sebesség nagyobb és a nagyobb energiájú részecskék száma növekszik, egyre nagyobb számú részecske rendelkezik az átalakuláshoz szükséges energiával.

Az átmeneti (aktiválási) komplexek képződésének elmélete szerint a reakció lejárásának feltétele az aktív átmeneti állapot, melyben a rendszer energiája a kiindulási anyago(ka)t és a termék(ek)et elválasztó potenciálgát csúcsának felel meg (II-1. ábra). Ha az átmeneti állapot kialakításában csak egy molekula vesz részt, akkor az aktiválási energia rezgési, forgási, vagy elektronenergia formájában lehet jelen. Ha az átmeneti állapot kialakulásában két (igen ritkán három) molekula vesz részt, úgy a szükséges többletenergiával (aktiválási energiával) rendelkező részecskék megfelelő orientációjú ütközése egy nagy energiájú, rövid életű *átmeneti (aktiválási) komplex* képződését eredményezi.

Termikus aktiválás esetén a gázhalmazállapot leírására érvényes Maxwell-Boltzmann-féle sebességeloszlási tétel alapján az összes  $N$  számú molekula közül

$$N^* = N e^{-E^*/RT}$$

számú molekula energiája haladja meg mólonként  $E^*$  értékkel az adott ( $T$ ) hőmérsékletnek megfelelő átlagos energiát. Mivel átalakulás csak aktivált molekulák ütközésekor következnek be, a sebességi állandó az aktivált állapotban található molekulák koncentrációjával arányos. A sebességi állandó (az egységnyi koncentrációnak megfelelő sebesség) tehát a következő egyenlettel írható le:

$$k = A e^{-E_A/RT}$$

ahol

$k$  = a reakciósebességi állandó;

$A$  = a preexponenciális tényező (akciókonstans vagy frekvenciafaktor)

$E_A$  = az aktiválási energia

$R$  = az egyetemes gázállandó

$T$  = a hőmérséklet (K)

A fenti összefüggés az ún. *Arrhenius-egyenlet*. Az egyenlet, összhangban a korábban megállapított *Arrhenius-féle tapasztalati törvénnyel*, kifejezi, hogy a sebességi állandó exponenciálisan függ a hőmérséklettől. Az összefüggés alapján 100 °C hőmérséklet-emelés mintegy 20 000-szeresére emeli az aktív molekulák számát.

Egy adott reakció aktiválási energiájának meghatározása a reakciósebességi állandó különböző hőmérsékleten történő mérése útján, az *Arrhenius-egyenlet* alapján történik. A fenti egyenlet logaritmálva az

$$\ln k = \ln A - \frac{E_A}{R} \cdot \frac{1}{T}$$

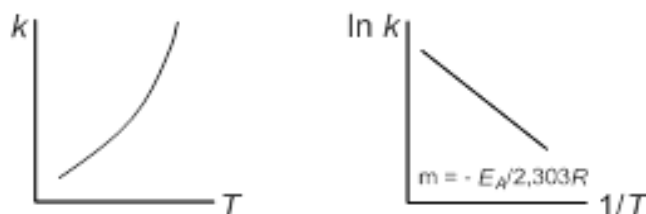
illetve tízes alapú logaritmusra áttérve, a

$$\log k = \log A - \frac{E_A}{2,303R} \cdot \frac{1}{T}$$

egyenlethez jutunk.

A különböző hőmérsékleten meghatározott sebességi állandók logaritmusát ( $\lg k$ ) a hőmérséklet reciprok értékének ( $-1/T$ ) függvényében ábrázolva egyenest kapunk, melynek meredekségéből ( $-E_A/(2,303R)$ ) az aktiválási energia kiszámítható (V-2. ábra).

**V-2. ábra:** A reakciók sebességi állandója és az abszolút hőmérséklet közötti összefüggés



A fentiekkel kapcsolatban megemlítendő, hogy a molekulák nemcsak termikus úton aktiválódhatnak. Aktiválást eredményezhet például a fényelnyelés, az elektromos kisülés útján létrejövő gerjesztés, vagy a radioaktív sugárzás is. Ezekre az aktiválási folyamatokra azonban természetesen nem érvényes a termikus aktiválás egyenlete és az Arrhenius-egyenlet.

**1. Példa.** Az 5-hidroximetil-furfural bomlásának  $k_1$  sebességi állandója 120 °C-on (393 K) 1,173 óra<sup>-1</sup>, 140 °C-on (413 K) 4,860 óra<sup>-1</sup> ( $k_2$ ). Mennyi a reakció aktiválási energiája a vizsgált hőmérséklettartományban?

*Megoldás:* Az aktiválási energia az Arrhenius-egyenlet alkalmazásával számítható:

$$k = Ae^{-E_A/RT}$$

$$\log k_1 = \log A - \frac{E_A}{2,303R} \cdot \frac{1}{T_1}$$

$$\log k_2 = \log A - \frac{E_A}{2,303R} \cdot \frac{1}{T_2}$$

$$\log \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_A}{2,303R} \cdot \left( \frac{T_2 - T_1}{T_2 \cdot T_1} \right)$$

$$\log \frac{4,860}{1,173} = \frac{E_A}{2,303 \cdot 1,987} \left( \frac{413 - 393}{413 \cdot 393} \right)$$

$$E_A = 23 \text{ kcal/mol}$$

**2. Példa.** Erősen savas oldatban a szacharóz inverziójának elsőrendű sebességi állandója ( $k_1$ ) 25 °C hőmérsékleten  $2,17 \cdot 10^{-3} \text{ perc}^{-1}$ , az aktiválási energia értéke: 108,4 kJ/mol.

Ha a hőmérséklet 40 °C-ra emelkedik, 20 perc alatt hány százalék szacharóz hidrolizál, és mennyi a felezési idő ezen a hőmérsékleten?

*Megoldás:* A fenti egyenlet alapján kiszámítható a 40 °C-ra vonatkozó sebességi állandó:

$$\log \frac{k_2}{k_1} = \frac{108,4 \cdot 10^3}{2,303 \cdot 8,317} \cdot \left( \frac{T_2 - T_1}{T_2 \cdot T_1} \right)$$

$$\log \frac{k_2}{2,17 \cdot 10^{-3}} = \frac{108,4 \cdot 10^3}{2,303 \cdot 8,317} \cdot \left( \frac{313 - 298}{313 \cdot 298} \right)$$

$$\ln \frac{k_2}{2,17 \cdot 10^{-3}} = 13033,545 \cdot 1,6081 \cdot 10^{-4}$$

$$\ln k_2 - \ln 2,17 \cdot 10^{-3} = 2,0935$$

$$k_2 = 1,766 \cdot 10^{-2} \text{ perc}^{-1}$$

Mivel a szacharóz inverziója elsőrendű reakció, így a (korábban megismert) egyenlettel lehet számítani a koncentrációt a 20. percben. Legyen a kiindulási mennyiség 100 g.

$$1,766 \cdot 10^{-2} = \frac{2,303}{20} \cdot \log \frac{100}{[A]}$$

$$\frac{1,766 \cdot 10^{-2} \cdot 20}{2,303} = \log \frac{100}{[A]}$$

$$\log [A] = 2 - 1,5336 \cdot 10^{-1}$$



$$[A] = 70,25 \text{ g}$$

Tehát 20 perces reakció után az oldat még 70,25 g szacharózt tartalmaz. Ebből következik, hogy 29,75% hidrolizált. A felezési idő az alábbi egyenlettel számítható:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{1,766 \cdot 10^{-2}}$$

$$t_{1/2} = 39,24 \text{ perc}$$

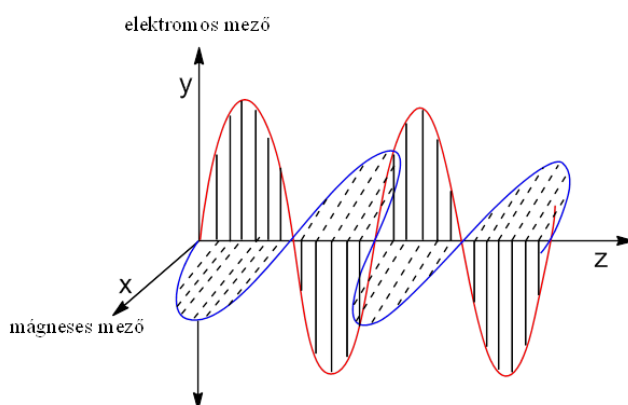
A szacharóz 40 °C-on végbemenő hidrolízisének felezési ideje tehát 39,24 perc.

## VI Fotokémiai alapfogalmak. A fény befolyása a bomlási reakciók sebességére.

A fotokémiai vizsgálatok az elektromágneses sugárzás és a vizsgált anyag közti kölcsönhatás és annak eredményeképpen létrejövő kémiai változások tanulmányozására és értelmezésére terjednek ki.

Az elektromágneses sugárzással kapcsolatos jelenségek értelmezésénél annak hullám- és részecskesajátosságai is szerepet kapnak. A fény elektromágneses sugárzásként történő leírása *J.C. Maxwell* nevéhez fűződik: a fény transzverzális elektromágneses sugárzás, melynek elektromos és mágneses térerősség vektora minden pontban és minden pillanatban egymásra és a fény terjedési irányára merőlegesen rezeg (VI-1. ábra).

### VI-1. ábra: A fény, mint elektromágneses hullám



Az elektromágneses sugárzás, mint hullám jellemezhető:

- a hullámhosszal ( $\lambda$ ): a szinuszhullám két egymás utáni, azonos fázisú pontjai közötti távolság;
- a frekvenciával ( $\nu$ ): az egy másodpercre eső hullámok száma; illetve
- a hullámszámmal ( $\nu^*$ ): az egy méterre eső hullámok számával.

Az egyes tényezők közötti kapcsolatot az alábbi összefüggések adják meg:

$$\nu \cdot \lambda = \frac{c}{n}$$

$$\nu^* = \frac{1}{\lambda} = \frac{\nu \cdot n}{c}$$

ahol

- $\nu$  = a frekvencia
- $\nu^*$  = a hullámszám
- $\lambda$  = a hullámhossz

$c$  = a fény sebessége vákuumban ( $3 \cdot 10^8 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ )

$n$  = a közeg törésmutatója

A fény bizonyos spektroszkópiai folyamatokban részecske természetet mutat. Az elektromágneses részecskéi (kvantumai) a *fotonok*. A foton energiája ( $E$ ) egyenesen arányos a sugárzás frekvenciájával:

$$E = h \cdot \nu = \frac{h \cdot c}{\lambda \cdot n}$$

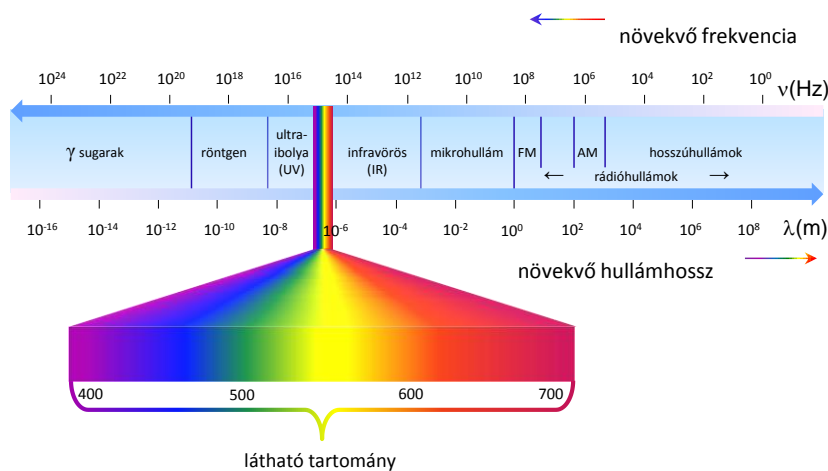
ahol

$E$  = a foton energiája

$h$  = a Planck-féle állandó ( $6,626 \cdot 10^{-34} \text{ J}$ )

Az elektromágneses sugárzás hullámhossza szerint több tartományra osztható (VI-2. ábra). Az elektromágneses spektrum fotokémiai szempontból számításba veendő szegmense a 190 nm és 780 nm hullámhosszú fotonokból álló ún. *UV-Vis tartomány*. A 350 nm és 780 nm közötti hullámhosszú elektromágneses sugárzás az emberi szem számára is látható, emiatt *látható fénynek* nevezik. A nagyenergiájú fotonokból álló röntgen- és gamma-sugarak, valamint az alfa(helium-4 izotóp atommag)- és béta (elektron, vagy pozitron)-sugarak által okozott változások a sugárkémiai vizsgálatok tárgyát képezik.

VI-2. ábra: Az elektromágneses spektrum tartományai

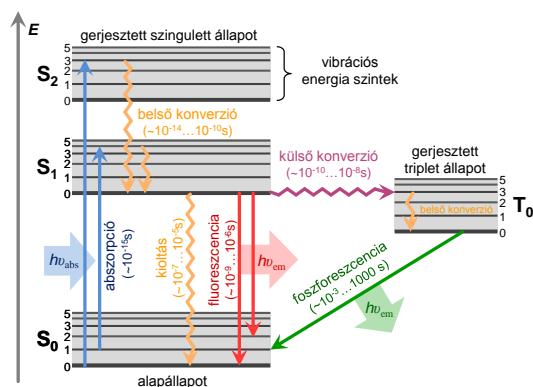


A fény és az anyag kölcsönhatásának eredményeképpen a fotonok (a) *visszaverődnek*, vagy (b) *elhajlanak*, (c) *áthaladnak*, vagy (d) *elnyelődnek*. Az elnyelt fotonok energiája az atomokban és molekulákban található elektronok energiáival összemérhető, így azok az alapállapotú elektronkonfiguráció megváltozását (gerjesztését) idézik elő. A fotokémiai folyamatokban minden érintett molekula egy fénykvantumot (fotont) abszorbeál (*Einstein-féle fotokémiai ekvivalencia szabálya*).

Az elektromágneses sugárzás és a molekulák (atomok) kölcsönhatása során a molekula elektronenergiája, illetve a molekula *rezgési* és *forgási* energiaállapota

változhat meg. A molekula energiaállapotának alakulását a gerjesztés során és az átmeneteket az ún. *Jablonski-diagram* foglalja össze (VI-3. ábra).

VI-3. ábra: A Jablonski-diagram

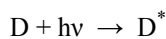


Amikor egy foton gerjeszt egy molekulát, egy elektron az állapotot jellemző energiaszintről egy magasabb energiaszintre kerül. A molekula alapállapota szingulett (S<sub>0</sub>) és az abszorpció útján csak szingulett (S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>) állapotba jutnak. A fluoreszcencia a szingulett gerjesztett állapotból a szingulett alapállapotba történő, a foszforeszcencia pedig a triplet állapotból (T<sub>0</sub>) a szingulett alapállapotba (S<sub>0</sub>) történő sugárzásos átmenet.

Az elnyelt, illetve a kibocsátott fotonok energiája a vizsgált atom vagy molekula minőségére, szerkezetére vonatkozóan ad információt. Az időegység alatt elnyelt, illetve kibocsátott fotonok száma, az elektromágneses sugárzás intenzitása, illetve intenzitás-változása, a kölcsönhatásban részt vevő atomok vagy molekulák számától, azaz a koncentrációtól függ és így mennyiségi meghatározás alapja lehet.

A kémiai reakciók megindulásához szükséges energia forrása nemcsak termikus energia, hanem a rendszer által elnyelt fényenergia is lehet (lásd II. és V. fejezet). E reakciók lejátszódásának feltétele, hogy a besugárzott rendszerben legyen olyan molekula, amelyet a fény gerjeszt (aktivál) és így az

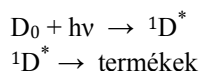
- 1.) közvetlenül reagál (direkt fotoreaktivitás),
- 2.) reakcióképes alkatrészekre esik szét (inicializáció), vagy
- 3.) más molekulákat aktivál (fotoszenzibiláció)



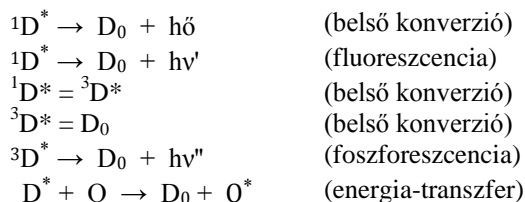
ahol

- D = az alapállapotú gyógyszermolekula
- D\* = az aktivált állapotú gyógyszermolekula

1. *Direkt fotoreaktivitás* esetén a vegyület az UV-Vis tartományba eső foton abszorpcióját követően közvetlenül terméké alakul:



Ha egy molekula foton abszorpciójával gerjesztett állapotba kerül, nem szükségszerű, hogy termékké alakuljon. A gerjesztett állapot megszűnésének számos egyéb módja van. Így:



ahol

$D_0$  = az alapállapotú molekula

${}^1D^*$  = a szingulett gerjesztett állapotú molekula

${}^3D^*$  = a triplet gerjesztett állapotú molekula

$h\nu'$  = fluoreszcencia során emittált foton energiája

$h\nu''$  = foszforeszcencia során emittált foton energiája

$Q$  = alapállapotú akceptormolekula

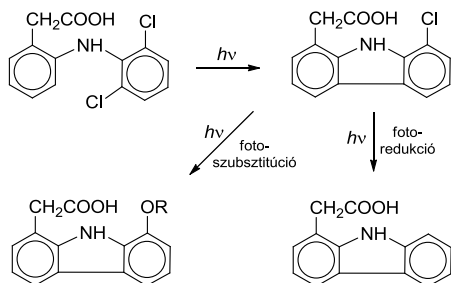
$Q^*$  = gerjesztett állapotú akceptormolekula

Az abszorbeált energia *disszipáció* útján történő elvesztése (pl. belső konverzió, fluoreszcencia, foszforeszcencia, energia-transzfer) a fotoreakciókkal versengő folyamatok. Így például egy intenzív fényelnyeléssel bíró gyógyszervegyület nem vesz részt fotokémiai reakcióban, mert fluoreszkál, vagy hatékonyan átadja az elnyelt energiát egy a gyógyszerkészítményben lévő másik (akceptor) molekulának. Következésképpen, az elektromágneses sugárzást elnyelő molekula fotokémiai bomlása az elnyelt energia disszipatív mechanizmusának és a formulázott készítményben megtalálható további ható- és segédanyagok akceptor tulajdonságainak függvénye.

Az aktivált állapotú molekulák ( $D^*$ ) az alapállapotú molekuláktól különböző elektronszerkezettel rendelkeznek és gyakran képeznek komplexeket a környezetükben található nem-aktivált molekulákkal, melyeket általánosságban quenchernek nevezhetünk, mert kioltják a  $D$  molekulák natív fluoreszcenciáját.

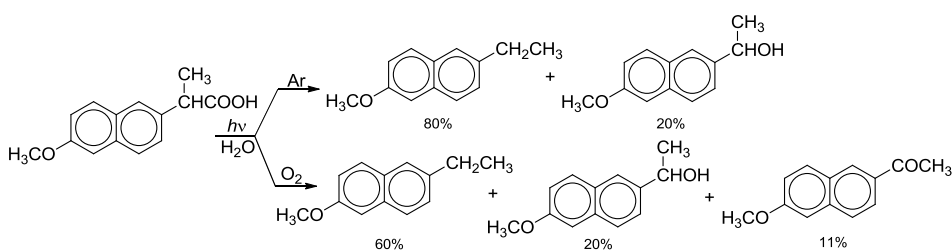
Az aktivált állapotú  $D^*$  molekulák direkt fotodegradációjának egyik leggyakoribb példája az aromás klórszubsztituált molekulák dehalogenizálási reakciója. E reakciók néhány példáját illusztrálja a klórpromazin, a hidroklorotiazid, a klorokin, a furoszemid és a diklofenák fotodegradációja. Amennyiben a fotokémiai bomlás alkoholos (R-OH) oldatban játszódik le, úgy a redukív dehalogenizálódás (Ar-H) mellett szubsztitúciós (Ar-OH) reakció is lejátszódik. Az ilyen típusú átalakulások egyik példája a diklofenák fotodegradációja (VI-4. ábra.)

**VI-4. ábra:** A diklofenák fotolitikus bomlása



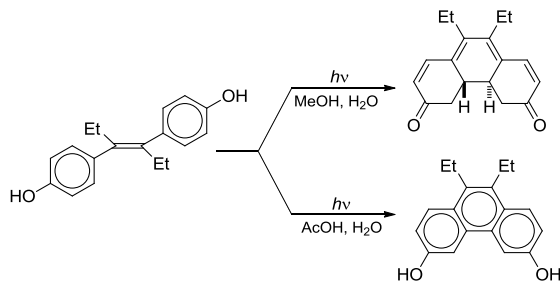
Az arilpropionsavak fotokémiai decarboxilációja egyik további példája az direkt fotokémiai átalakulásoknak. Az ibuprofén fotolitikus bomlását a VI-5 ábra mutatja be. A reakció elsődleges terméke a megfelelő benzilgyök, ami etilcsoporttá redukálódik, vagy oxigénnel reagálva oxigén-tartalmú szubsztituenst hordozó származékként stabilizálódik.

**VI-5. ábra:** Az ibuprofén fotodekarboxilációja



A direkt fotokémiai átalakulások egy további csoportját a kettőskötések körüli (*E*)/(*Z*) izomerizációs reakciók képviselik. E folyamatok egyik jellegzetes példája az (*E*)-stilbésztról (*E*)/(*Z*)-izomerizációja, melyet a keletkező (*Z*) izomer oxidatív gyűrűzáródása követ (VI-6. ábra).

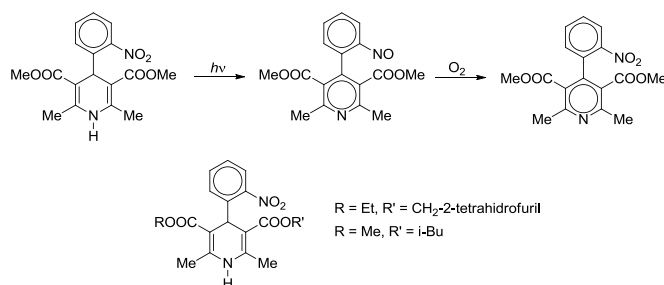
**VI-6. ábra:** Az (*E*)-stilbésztról (*E*)/(*Z*)-izomerizációja és oxidatív gyűrűzáródása



A reakció elsődleges terméke a konjugált szén-szén kettőskötés kötésrendjének csökkenése, ami lehetővé teszi a centrális szén-szén kötés körüli rotációt. Az aktivált intermedier továbbalakulásával fenantrényűrűs származékok képződnek.

A fotokémiai gyógyszerbomlások egy további példáját képviselik a dihidropiridin-származékok aromatizációs reakciói. Az ilyen típusú átalakulások egyik részletesen vizsgált példája a cilnidipin aromatizációval járó fotokémiai bomlása. A reakció mind oxigénmentes, mind oxigéntartalmú oldatban a hatástalan aromás vegyület képződését eredményezi (VI-7. ábra).

VI-7. ábra: A dihidropiridinek fotokémiai aromatizációja



További, e csoportba sorolható reakciók a

- a.) fotokémiai eliminációk,
- b.) fotokémiai átrendeződések, valamint
- c.) fotodimerizációk és fotopolimerizációk

2. Az aktivált állapotú molekula közvetlen továbbalakulási reakciói mellett megemlítendőek azok a vegyületek, melyek aktivált állapotba került formáiban homolitikus kötésfelhasadás játszódik le és annak eredményeképpen több reakcióképes származék („szabad gyök”) keletkezik. Néhány gyakori kovalens kötés kötési energiáját és a kötés homolitikus hasításához szükséges foton hullámhosszát (energiáját) a VI-1. táblázat foglalja össze.

VI-11 táblázat: Néhány kovalens kötés kötési energiája és a kötés homolitikus hasításához szükséges foton hullámhossza

**Formázott:** Betűtípus: Félkövér, Nincs nyelvhelyesség-ellenőrzés

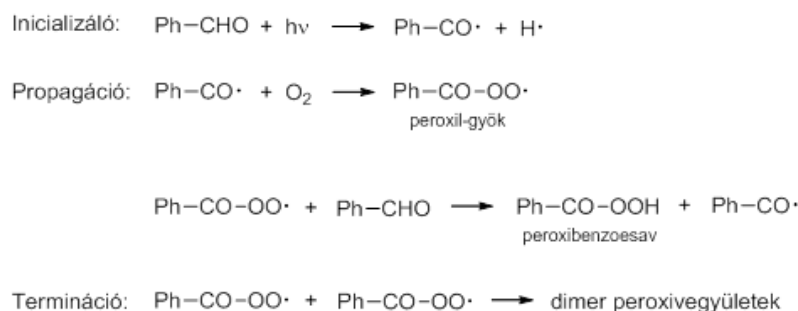
Kötéstípus	$E_b$ (kJ/mol)	$\lambda_{\text{max}}$
O-H	465	257
H-H	436	274
C-H	415	288
N-H	390	307
C-O	360	332
C-C	348	344
C-Cl	339	353
Cl-Cl	243	492
Br-Br	193	620
O-O	146	820

ahol

$E_b$  = kötési energia

A keletkező nagy reaktivitású, párosítatlan elektronnal rendelkező származékok további átalakulásai újabb gyök-típusú intermediereket eredményezhetnek. Az így keletkező származékok gyakran láncreakciók *iniciátorai* és láncvivő részecskéi. Ilyen vegyületek pl. a halogén molekulák, az oxigénmolekula, vagy szerves peroxidok (pl. benzoil-peroxid, di-*t*-butil-peroxid) és azovegyületek (pl. 2,2'-azobisz-izobutironitril). Gyök-inicializált láncreakció azonban a benzaldehid bomlása is (VI-8. ábra).

**VI-8. ábra:** A benzaldehid gyök-inicializált bomlása



A reaktív intermedierek által inicializált bomlási folyamatokra a VII. fejezetben mutatunk be példát.

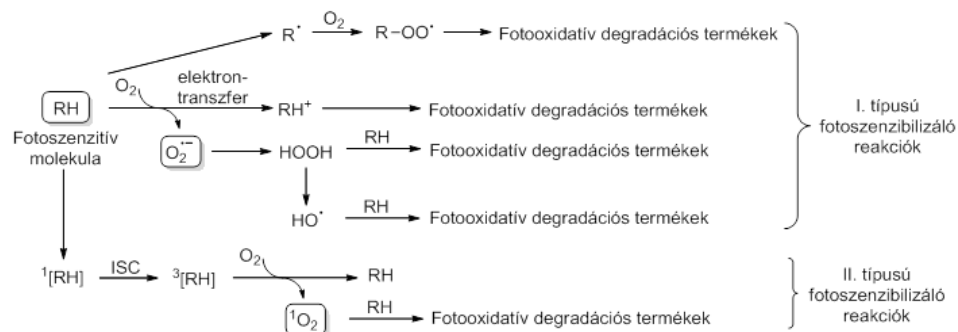
3. Az aktivált állapotú molekulák egy további csoportját képezik azok a származékok, melyek az elnyelt fényenergiát ütközéssel átadják a rendszerben jelen lévő, nem-abszorbeáló molekuláknak. Így, az aktivált állapotú fotoszenzitív anyagok közvetlenül reagálhatnak a szomszédságukban található oxigénmolekulákkal. Ez a kölcsönhatás lehet:

1. I. típusú fotoszenzibilizáló reakció: Gyökös reakciókat inicializáló, gyakran protontranszferrel egyidejűleg lejátszódó elektrontranszfer (hidrogénatom transzfer), vagy
2. II. típusú fotoszenzibilizáló reakció: Szinglett oxigén képződésével járó, molekuláris oxigénre történő energiáttranszfer.

A fotoszenzibilizáló reakciók két típusának reakcióútjait a VI-9. ábra foglalja össze.



**VI-9. ábra:** Az I. és II. típusú fotoszenzibilizáló reakciók kialakulásának mechanizmusai



E folyamatok (*fotoszenzibilizáció*) egyike az alapja számos gyógyszermolekula fototoxikus és/vagy fotoallergén hatásának. E vegyületek szisztémás, vagy külsőlegesen (bőrön) alkalmazása során, amennyiben a bőrt UV-A (320-400 nm hullámhosszú) fénysugarak érik, bőrpírossággal járó gyulladós elváltozásokat okoznak. Ritkábban előfordul, hogy a fotoszenzibilizációs reakció háttérében – az egyébként bőrleégést és nem-melanoma típusú bőrdaganatokat (fototoxikus hatásokat) okozó – UV-B (290-320 nm) sugarak elnyelése áll. A leggyakoribb fotoszenzitivitást okozó hatóanyagokat a VI-2. táblázat foglalja össze.

**VI-22. táblázat:** A leggyakoribb fotoszenzitivitást okozó hatóanyagok

**Formázott:** Betűtípus: Félkövér, Nincs nyelvhelyesség-ellenőrzés

Vegyületsoport	Vegyület	Fotoallergia	Fototoxicitás
Antibiotikumok	Tetraciklinek (teraciklin, doxiciklin)	-	+
	Fluorokinolinok (ciprofloxacín, ofloxacín, levofloxacín)	-	+
	Szulfonamidok	-	+
Nem-szteroid gyulladáscsökkentők	Ibuprofén	-	+
	Ketoprofén	-	+
	Naproxén	-	+
	Celecoxib	+	-
Retinoidok	Izotretinoin	-	+
	Acitretin	-	+
HMG-CoA-reduktáz gátlók	Sztatinok (atorvasztatin, fluvasztatin, lovasztatin, pravasztatin, simvasztatin)	+	+
Hipoglikémiás szerek	Szulfonilkarbamidok (glipizid, gliburid)	+	-
Diuretikumok	Furoszemid	-	+
	Hidroklorotiazid	-	+

A leggyakrabban fototoxikus reakciók háttérében a bőr mélyebb rétegeibe is behatolni képes UV-A fotonok abszorpcióját követő reakciók, így a hatóanyagok direkt fotoreaktivitása (gyakran bomlása) vagy fotoszenzibilizáló hatása eredményeképpen

létrejövő sejtfal- és gyakran DNS-károsodások állnak. A megfigyelések szerint a legtöbb esetben a molekuláris oxigén aktiválása is szerepet játszik a fototoxikus reakciók kialakulásában. A fototoxikus reakciók minden esetben kifejlődnek, amikor a gyógyszert szedő beteget napsugárzás ér. Megjelenését tekintve igen erős napégésre emlékeztető, kiterjedt bőrgyulladás. A fotoallergiás reakciók kontakt dermatitiszre emlékeztető, IV. típusú immunológiai folyamat eredménye.

A hatóanyagok, valamint a gyógyszerkészítmények fotokémiai stabilitásvizsgálatára vonatkozó ICH előírások a minőségi („Quality”) tématerület első alcsoportjának (Q1) egyik fejezetét (Q1B) képezik. („Stability Testing: Photostability testing of new drug substances and products”)

A fotostabilitási vizsgálatok vizsgálati mintái lehetnek

- a.) a készítmény hatóanyaga(i) csomagolás nélkül,
- b.) a készítmény hatóanyaga(i) elsődleges csomagolásban,
- c.) a készítmény csomagolás nélkül, valamint
- d.) a készítmény elsődleges csomagolásban.

A fotostabilitási vizsgálatok lehetnek

- a.) stressz vizsgálatok, valamint
- b.) formális (megerősítő) vizsgálatok.

A *stressz vizsgálatok* célja

- a.) analitikai módszerfejlesztés a bomlástermékek elválasztására és azonosítására, valamint
- b.) a bomlási folyamat mechanizmusának vizsgálata.

A *formális (megerősítő) vizsgálatok* célja

- a.) a hatóanyag és/vagy a készítmény fotostabilitásának kontrollált körülmények közötti meghatározása; a fénystabilitás/fényérzékenység eldöntése,
- b.) a formulázás, a gyártás, valamint a tárolás során alkalmazott fényviszonyokra vonatkozó előírások meghatározása; valamint
- c.) az elsődleges csomagolóanyag kiválasztása.

A vizsgálatot a fejlesztés során egy gyártási tételből kell elvégezni, amelyet az ICH Q1A(R2) irányelve alapján kell kiválasztani. Amennyiben az eredmények alapján a készítmény fénystabilitása, vagy fényérzékenysége nem egyértelmű, úgy a vizsgálatot további két sarzból meg kell ismételni. Az elvégzett vizsgálatok eredményei alapján adható meg a készítmény gyártására, csomagolására, valamint tárolására vonatkozó esetlegesen szükséges fényvédelmi előírás.

A fotostabilitási tesztekben olyan fényforrást kell használni, amely tartalmazza az UV-tartományt (320 nm – 400 nm) és a teljes látható tartomány spektrumát is (400 – 800 nm). Ugyanakkor az infravörös tartomány nem kívánt a vizsgálat során. A fényforrások spektrális jellemzőit az ISO 10977 (1993) szabvány írja le. Ilyen például a D65 lámpa, amelynek jellemzői megfelelnek a szabadtéri fényviszonyok jellemzőinek. Az ID65 (Internal daylight) fény, a napfény ablaküveg mögötti spektrumának felel meg. Ennek a fényforrásnak a spektrális jellemzője, hogy 320 nm alatti sugarakat kiszűrjük a lámpa fényéből.

A fotostabilitási vizsgálatok irányelveit rögzítő ICH dokumentum szerint a formális fotostabilitási vizsgálatok a fenti két fényforrás használatával végezhetők el, melyek a vizsgálat során együtt is alkalmazhatók. A vizsgálatok során a minta megkövetelt minimális besugárzási dózisa

- a.) A látható (400-800 nm) tartományban: 1,2 millió lux·óra, ami megfelel a védőcsomagolás nélküli készítményt kb. 3 hónap tárolás során ért folyamatos mesterséges látható fény terhelési dózisének.
- b.) A közeli UV (320-400 nm) tartományban: 200 Watt·óra/m<sup>2</sup>, ami megfelel kb. 2 nap, ablakhoz közeli tárolás UV fényterhelési dózisének.

A forszírozott (stressz) fotostabilitási vizsgálatok során a besugárzás dózisa

- a.) a formális fotostabilitási vizsgálatok során alkalmazott dózisek 3-5-szöröse;  
vagy
- b.) akkora dózis, aminél már szignifikáns bomlás megfigyelhető.

Megjegyzendő, hogy a forszírozott (stressz) fotostabilitási vizsgálatok során olyan bomlástermékek is keletkezhetnek, amelyek a formális (megegerősítő) vizsgálatok esetén nem képződnek (pl. másodlagos fotodegradációs termékek).

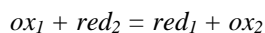
A vizsgálatokhoz használt készülék kalibrálása – a besugárzás szükséges időtartamának meghatározása – kémiai aktinometriás méréssel történik. A közeli UV besugárzás energiájának mérésére az ICH ajánlás kinin kémiai aktinometriás mérést ír elő. Az aktinometriás mérés lényege, hogy kinin hidroklorid dihidrát- 2 w/v % vizes oldatát a vizsgálati körülmények között besugározzuk, és mérjük a vegyület 400 nm hullámhosszú abszorbanciájának változását. Az abszorbancia-változás mértékének nagysága a besugárzás energiájának mértékével arányos.

## VII Oxidáció-redukción alapuló átalakulások.

### Antioxidánsok.

Az oxidációs-redukciós reakciókon alapuló átalakulások a gyógyszerhatóanyagok és a gyógyszerkészítmények egyik leggyakoribb bomlási folyamatai. A levegő oxigéntartalmával történő kölcsönhatás eredményeképpen lejátszódó reakciókat összefoglaló néven autooxidációs folyamatokként írja le a szakirodalom.

Oxidáció minden olyan reakció, amelyben egy anyag (atom, ion, molekula) elektront ad le. Redukció során elektronfelvétel történik. Az oxidáció és a redukció mindig együtt játszódik le, az oxidációt mindig redukció kíséri és a redukcióval egy időben mindig oxidáció is végbemegy. Az oxido-redukciós folyamatokban (redoxireakciókban) az oxidálószer ( $ox_1$ ) és a redukálószer ( $red_2$ ) között elektronátmenet zajlik le. Az elektronátmenet eredményeképpen az oxidálószer redukált formája ( $red_1$ ) és a redukálószer oxidált formája ( $ox_2$ ) keletkezik:



A két reverzibilis redoxirendszer között lejátszódó spontán folyamat irányát a két redoxirendszer *redoxipotenciálja* határozza meg.

A kémiai elemeket elektrokémiai szempontból az eredeti *Nernst-egyenletből* levezethető *elektrodpotenciállal* jellemezhetjük. Fémek elemek elektrodpotenciálját 25 °C hőmérsékleten a következő összefüggés alapján számíthatjuk:

$$E = E_0 + \frac{0,059}{n} \log c$$

ahol

$E$  = az aktuális elektrodpotenciál;

$E_0$  = a standard elektrodpotenciál;

$n$  = a redoxireakció során bekövetkező elektronszám(töltés)-változás; és

$c$  = az elem oxidált formájának aktivitása (koncentrációja) ( $\text{mol/dm}^3$ ).

Az elemek (és további, elemi formákat nem tartalmazó reverzibilis redoxirendszerek) elektród-, illetve redoxipotenciáljának meghatározása csak potenciálkülönbségek mérése alapján lehetséges. Az elektrodpotenciálokat az ún. *standard hidrogénelektrod* ( $[\text{H}_3\text{O}^+] = 1,00 \text{ mol/dm}^3$ ) potenciáljával történő összehasonlítás alapján határozzák meg. A standard hidrogénelektrod potenciálját önkényesen 0 Voltban definiálták ( $E_0 = 0,00 \text{ V}$ ).

Az elemek *standard elektrodpotenciáljához* hasonlóan kísérletesen meghatározható bármely más reverzibilis redoxirendszer potenciálja is. E meghatározások során a reverzibilis redoxirendszer oxidált és redukált formáját is tartalmazó oldatba egy redoxiszempontból indifferens (nehezen oxidálható) fém, pl. platinaszálal merítünk, és az így kapott elektród (redoxielektrod) potenciálját a standard hidrogénelektroddal összekapcsolva mérjük. A redoxipotenciál értékek a *Nernst-egyenlet* alapján számíthatók, melyek standard hidrogénelektrodra ( $E_0 = 0,00 \text{ V}$ ) vonatkoztatott formája a következő:

$$E = E_0 + \frac{0,059}{n} \log \frac{[ox]}{[red]}$$

ahol

$E$  = az aktuális redoxipotenciál

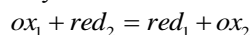
$E_0$  = a standard redoxipotenciál

$n$  = a redoxireakció során bekövetkező elektronszám változás

$[ox]$  = az oxidált forma aktivitása (koncentrációja) ( $\text{mol/dm}^3$ )

$[red]$  = a redukált forma aktivitása (koncentrációja) ( $\text{mol/dm}^3$ )

A Nernst-egyenlet azt mutatja meg, hogy az illető anyag milyen könnyed tud elektront leadni, vagy fogadni. Csökkenő redoxipotenciállal növekszik az elektronleadás valószínűsége. Az elektród- és redoxipotenciál-értékek összehasonlítása alapján megállapítható két redoxirendszer között lejátszódó elektronátmenettel járó önkéntesen lejátszódó folyamat iránya:



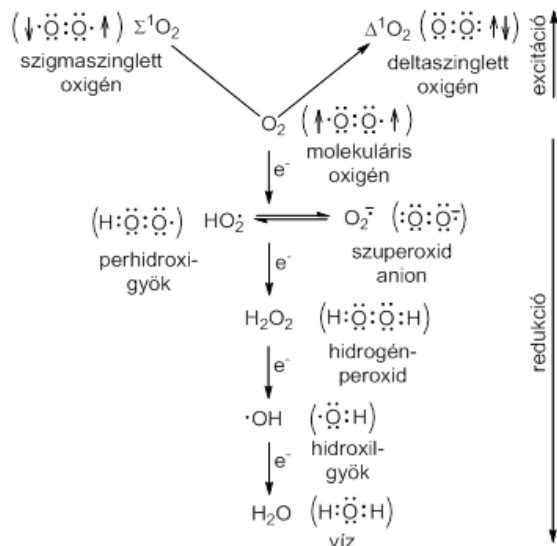
Amennyiben az önkéntesen lejátszódó redoxireakció iránya a fenti egyenletnek megfelelő, úgy megállapítható, hogy  $E(ox_1/red_1) > E(ox_2/red_2)$ . Szavakkal kifejezve: önként lejátszódó redoxireakciókban a pozitívabb elektród/redoxipotenciállal rendelkező redoxirendszer oxidálja a nála negatívabb (kevésbé pozitív) redoxirendszert.

Az elemi oxigén – mint a gyógyszervegyületek legnagyobb jelentőséggel bíró oxidálószere – kétatomos, két párosítatlan, parallel állású spinnel rendelkező (triplet állapotú) molekula. Triplet állapotú párosítatlan elektronjai következtében a tipikusan párosított elektronokkal rendelkező (szingulett állapotú) szerves molekulákkal közvetlenül nem reagál, mert a reakció sértené a spin-momentum megmaradásának törvényét. Az oxigén aktiválása két mechanizmussal történhet: (a) elegendő nagyságú energia abszorpciójával, ami az egyik párosítatlan elektron spinjének megfordulását okozza, vagy (b) egyértékű redukcióval, ami az egyik párosítatlan elektron párosítottá válását eredményezi.

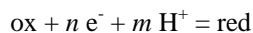
Ha a triplet oxigén egyik párosítatlan elektronjának a spinje megfordul, akkor a molekula szingulett állapotba kerül ( $^1O_2$ ), amikor is a két elektronnak ellentétes a spinje. A triplet állapotú oxigénmolekula szingulett állapotú molekulává történő gerjesztése megtörténhet (a) foton abszorpciójával, vagy (b) egy másik, triplet állapotú aktivált molekulával lejátszódó energiatranszfer eredményeképpen. (Lásd VI. fejezet.)

A másik aktivációs mechanizmus az oxigén egyértékű redukciója, ami szuperoxid gyököniont ( $^-\text{O}_2$ ) eredményez. A reakcióképes szuperoxid anion további, lépésenkénti egyértékű redukciója előbb hidrogén-peroxidot ( $H_2O_2$ ), majd hidroxilgyököt ( $^*\text{OH}$ ) és végül vizet eredményez (VII-1. ábra).

**VII-1. ábra:** Az oxigénmolekula energia abszorpciós (excitációs) és redukciós aktiválási mechanizmusai



Számos, vizes oldatban beálló redoxiegyensúly – így a hidrogénionok (hidrónium ionok) vagy az elemi oxigén redukciója – pH függő, mert a hidrónium- ( $H^+/H_3O^+$ ) vagy a hidroxidionok ( $OH^-$ ) valamilyen módon szerepelnek az egyensúlyban. Ekkor a Nernst-egyenletben (a termékek vagy a reaktánsok között) is megjelenik a hidrónium- ( $H^+/H_3O^+$ ) vagy hidroxidionok ( $OH^-$ ) koncentrációja, ami befolyásolja a redoxipotenciált. Ha  $n$  számú elektron és  $m$  számú proton együttes felvételével történik meg a redukció, akkor az alábbi általános alakban adhatjuk meg a redoxireakciót:



Amennyiben mind az oxidált (ox), mind a redukált (red) forma képes (az egyszerűség kedvéért egyszeres) protonálódásra, akkor az egyensúlyi elegyben a két egyensúlyi állandó értékének megfelelően, jelen vannak a protonált ( $ox(H^+)$ ,  $red(H^+)$ ) és a deprotonált (ox, red) formák is. Alacsony pH értékeken mindkét forma protonált, magas pH értékeken mindkét forma deprotonált. A két szélsőérték közötti pH tartományban mind az oxidált, mind a redukált forma részlegesen protonált.

Ekkor, a fenti, standard hidrogénelektrodra vonatkoztatott, hidrónium- vagy hidroxidionokat nem tartalmazó reverzibilis redoxifolyamatokra alkalmazható Nernst-egyenlet ( $m=1$  esetén) a következőképpen módosul:

$$E_h = E_{k, \text{bázis}} + \frac{0,059}{n} \cdot \lg \frac{1 + [H^+]/K_{red}}{1 + [H^+]/K_{ox}} \cdot \frac{[ox]}{[red]}$$

ahol

$E_h$  = az aktuális redoxipotenciál

$E_{k, \text{bázis}}$  = az erősen lúgos körülmények között mérhető középponti potenciál

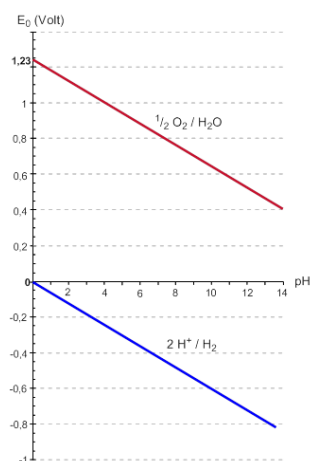
$n$  = a redoxireakció során bekövetkező elektronszám változás

$K_{red}$  = a redukált forma protonálódási állandója

$K_{ox}$  = az oxidált forma protonálódási állandója  
 $[ox]$  = az oxidált forma aktivitása (koncentrációja) ( $\text{mol/dm}^3$ )  
 $[red]$  = a redukált forma aktivitása (koncentrációja) ( $\text{mol/dm}^3$ )

A reverzibilis redoxirendszer aktuális ( $E_o(pH)$ ) értékét bármilyen pH-értéken kiszámíthatjuk, ha az  $E_{k,bázis}$  értékéhez hozzáadjuk a logaritmikus tag első tényezőjének adott pH-n számítható értékét. Az  $\frac{1}{2} O_2/H_2O$ , valamint a  $2 H^+/H_2$  reverzibilis redoxirendszerek középponti potenciáljának ( $E_o(pH)$ ) pH-függését a VII-2. ábra mutatja be. A  $[H^+] = 1 \text{ mol/dm}^3$  koncentrációhoz tartozó központi potenciált ( $25^\circ\text{C}$ -on) standard redoxipotenciálnak nevezzük.

**VII-2. ábra:** Az  $\frac{1}{2} O_2/H_2O$ , valamint a  $2 H^+/H_2$  reverzibilis redoxirendszerek középponti potenciálértékének ( $E_o(pH)$ ) pH függése



A VII-2. ábra alapján megállapítható, hogy

- a középponti (redukciós) potenciál a pH növekedésével csökken, ami
- meghatározza azt az aktuális (formális) redukciós potenciáltartományt, melyen belül vizes oldatokban vízbontás nélkül redoxifolyamatok lejátszódhatnak.

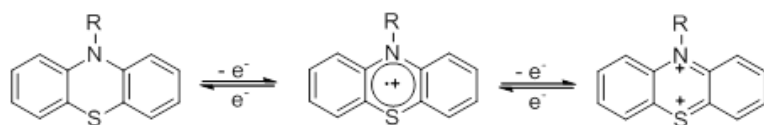
Általánosságban megállapítható, hogy a hidrogénion/hidroxidion részvételével lejátszódó redoxireakciókban a reverzibilis redoxirendszerek (amennyiben protontranszfer reakcióban is részt vesznek) középponti potenciálja és aktuális (formális) redukciós potenciálja a pH növekedésével csökken. Ennek eredményeképpen a sav-bázis tulajdonsággal rendelkező, oxidációra hajlamos gyógyszervegyületek oxidációs hajlama növekszik.

Az oxidációs hajlam csökkentése érdekében fenolos vegyületek (pl. epinefrin) vizes oldatának pH-ját a lehetőségek adta határokon belül savas kémhatásúra állítjuk be. Ennek megfelelően, a forgalomban lévő epinefrin (adrenalin) tartarát injekció pH értéke 3,5 körüli. Az adrenalin oxidatív bomlásának (és epimerizációjának) mechanizmusát a IX-7. ábra mutatja be.

A fenolos vegyülethez hasonló mértékű oxidatív (és fotokémiai) degradációra hajlamos vegyületek a fenotiazin-származékok. Oxidációjuk mechanizmusát a VII-3. ábra mutatja be. Oxidálószer hatására először egy elektron leadásával vörös színű

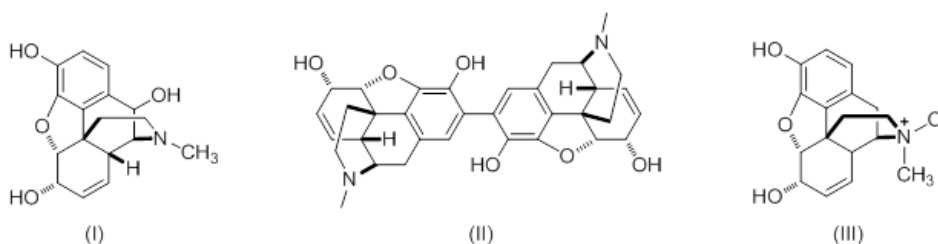
gyökkation képződik, melynek további oxidációja (diszproporcionálódási folyamat) szintelen dikation keletkezik. Az oxidáció a reakciókörményektől függően több irányba mehet tovább, számos terméket (szulfon-, szulfoxid-, hidroxiszármazékot) eredményezve.

**VII-3. ábra:** A fenotiazinok oxidációja



Ugyancsak a fenolos funkciós csoport jelenlétének tulajdonítható a morfin oxidációra való hajlama. A morfin vizes oldatának stabilitása nagymértékben függ az oldat pH-értékétől. Semleges és lúgos oldatban vegyület gyorsan bomlik. A morfin (szulfát, hidroklorid) tartalmú injekciók oxidatív stabilitásának növelése érdekében – az epinefrin (adrenalin) injekcióhoz hasonlóan – az oldat pH-ját 5 körüli értékre állítják be és az injekciós oldatot barna üvegbe ampullázzák. A morfin oldatban lejátszódó oxidatív metabolizmusának főbb termékei a 10-(S)-hidroximorfin (I), a pseudomorfin (II) és amorfin-N-oxid (III) (VII-4. ábra).

**VII-4. ábra:** A 10-(S)-hidroximorfin (I), a pseudomorfin (II) és amorfin-N-oxid (III) szerkezete



A gyógyszervegyületek további, oxidációra hajlamos csoportját képviselik

- a.) a szteroidok.
- b.) a többszörösen telítetlen zsírsavak
- c.) a szimvasztatin
- d.) a polién antibiotikumok (pl. amfoterinek), valamint
- e.) az ekonazol és a mikonazol.

Amint az korábban említésre került a gyógyszervegyületek oxidációja leggyakrabban oxigén részvételével zajlik. Ezért az oxidációk megakadályozásának leghatékonyabb módszereit az oxigén kizárása és az oxigén aktiválódásának megakadályozása, valamint a reakciók sebességének csökkentése jelentik.

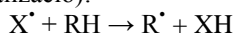
Az oxigén kizárása a gyógyszeres tartályokból leggyakrabban nitrogéngázzal, vagy széndioxid gázzal történik. Az oxigénmentes (oxigénben elszegényített) oldatok tárolása hűvös helyen ajánlott. Az oxigén aktiválása leggyakrabban fény hatására játszódik le (lásd VI. fejezet). Ezért az oxidációra hajlamos készítmények fénytől védve tárolandók. Ugyancsak lényeges szempont, hogy az oxigén- és/vagy a szubsztráktíválás mechanizmusában átmeneti fémionok is részt vehetnek. Ezért az oxidációra hajlamos



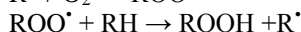
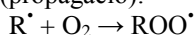
gyógyszervegyületek és készítmények átmenetifém-tartalmú tárolóedényekben történő expedálása/kiszerezése szintén kerülendő.

Az oxidatív bomlási folyamatok között gyakoriak a fény-inicializált láncreakciók. E reakciók közös jellemzője, hogy az oxidálódó szubsztrát egyik könnyen hasítható C-H kötése (lásd VI-1. táblázat) homolitikus kötéshasadást szenved és a keletkező gyök molekuláris oxigénnel reagálva könnyen továbbreagáló alkilperoxil-gyököt képez. A reakcióképes alkilperoxil-gyök újabb szubsztrát molekulából képes hidrogénatomot kiszakítani, és így láncreakciót indít el. A folyamat lánctörő lépéseit a hidroxil- és a szubsztrátmolekulákból képződő gyökök kombinációs reakciói jelentik:

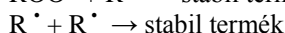
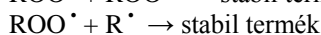
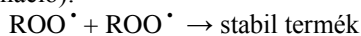
Láncindító lépés (inicializáció):



Lánc továbbvivő lépés (propagáció):

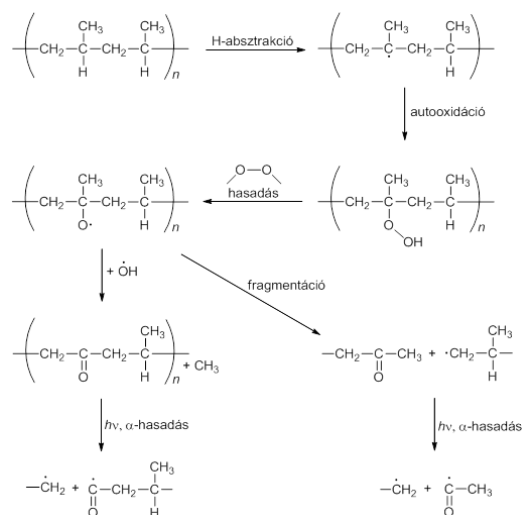


Lánctörő lépés (termináció):



A vázolt folyamat igen jelentős szerepet játszik a szénhidrogén-típusú polimerek és a telítetlen zsírsavak autooxidációjában. A szénhidrogén-típusú polimerek gyök-inicializált bomlásának mechanizmusát a VII-5. ábra mutatja be.

**VII-5. ábra:** A szénhidrogén-típusú polimerek gyök-inicializált bomlása



Az oxidatív degradációk megelőzésének egy további lehetőségét kínálják az antioxidánsok. Az antioxidáns tulajdonságú vegyületek megvédik a gyógyszervegyületet az oxidációtól, miközben maguk oxidálódnak (főképpen a vízben oldódó antioxidánsok); vagy reaktív oxidáló tulajdonságú részekkel (gyökökkel) nem oxidáló tulajdonságú származékokat képeznek (főképpen a lipofil tulajdonságú antioxidánsok). Az ideális antioxidánssal szembeni elvárások a következők:

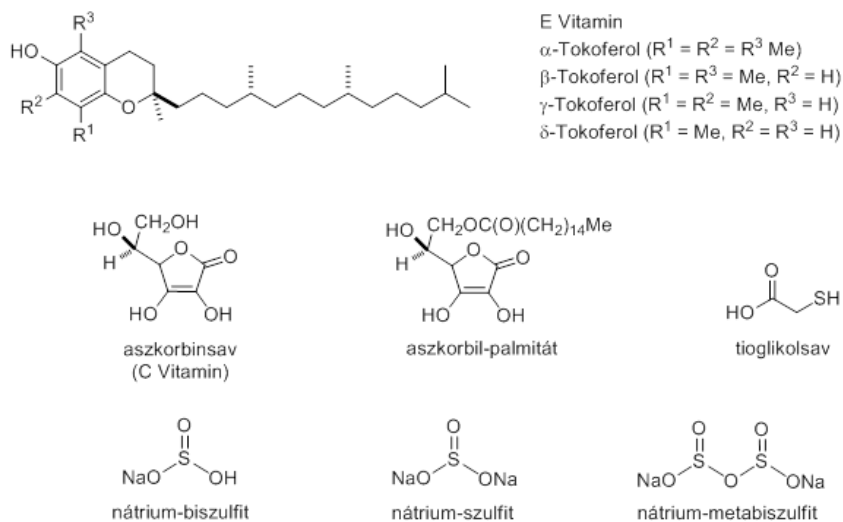
1. Alacsony koncentrációban hatékony,
2. Oldódik a vivőanyagban,
3. Nem reagál a készítmény ható- és segédanyagaival,
3. Nem toxikus, nem irritál,
4. Színtelen, szagtalan, valamint
5. Széles pH-tartományban hatékony és stabil

A gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott antioxidánsok főbb szerkezeti csoportjai a következők:

1. Vízben oldódó antioxidánsok
  - a.) Szervetlen kénvegyületek: pl. nátrium-szulfit, nátrium-hidrogén-szulfid (nátrium-biszulfid), nátrium-metabiszulfid
  - b.) Szerves kénvegyületek: pl. cisztein, tiokarbamid, tioglikolsav
  - c.) Alkohokok, enokok: pl. aszkorbinsav, propilén-glikol
  - d.) Aminovegyületek: pl. glicin, fenilalanin
2. Lipofil karakterű antioxidánsok
  - a.) Fenokok: pl. alfa-tokoferol, hidrokinon, butil-hidroxitoluol (BHT),
  - b.) Alkohokok, enokok, fenokok lipofil észterszármazékai: pl. aszkorbil-palmitát, propil-gallát
  - c.) Kiterjedt konjugációval bíró vegyületek: pl. béta-karotin

Néhány fontosabb antioxidáns szerkezeti képletét a VII-6. ábra mutatja be.

**VII-6. ábra:** Néhány antioxidáns vegyület szerkezete

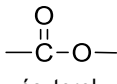
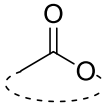
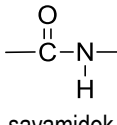
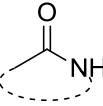


Antioxidáns hatást kiegészítő szinergisták általában szerves savak, vagy sóik, például citromsav, nátrium-citrát, aszkorbinsav, nátrium-aszkorbát, vagy tejsav és a nátrium-laktát, amelyek képesek megkötni az átmeneti fémionokat inaktív komplexek képzése révén. Ebbe a csoportba sorolható, a szintén antioxidáns tulajdonságú foszforsav és a polifoszfátok.

## VIII Hidrolízisen alapuló átalakulások. A pH szerepe a hidrolitikus reakciókban.

A hidrolízis olyan kémiai reakció, melynek során a hidrolizáló vegyületben egy kémiai kötés vízzel lejátszódó reakcióban felszakad. A hidrolitikus bomlási folyamatok a hatóanyagok egyik leggyakoribb bomlási folyamata. Egyrészt, mert a hatóanyagokban nagyszámú hidrolízisre érzékeny funkciós csoport (például észter, lakton, savamid) található, másrészt mert a víz állandó összetevője a levegőnek, a gyógyszerkészítményekben leggyakrabban előforduló oldószer, és számos szilárd hatóanyag kristályvíztartamú formában áll rendelkezésünkre. A hidrolízisre legérzékenyebb funkciós csoportok szerkezetét a VII-1. ábra mutatja be.

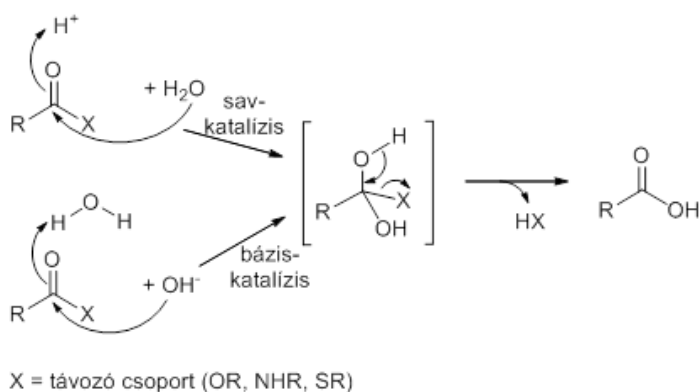
VIII-1. ábra: A hidrolízisre legérzékenyebb funkciós csoportok szerkezete

Funkciós csoport	Bomlási reakció	Sav-bázis körülmények	Példa
 <p>észterek</p>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---OH} + \text{HO---C---} \\ \text{sav} \qquad \text{alkohol} \end{array}$	ekvivalens sav vagy lúg jelenlétében	atropin acetilszalicilsav
 <p>laktonok</p>	<p>gyűrűfelnyílás</p> $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---OH} + \text{HO---C---} \\ \text{sav} \qquad \text{alkohol} \end{array}$	lúgos közegben, melegítés hatására	pilocarpin spironolakton
 <p>savamidok</p>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---OH} + \text{H}_2\text{N---C---} \\ \text{sav} \qquad \text{amin} \end{array}$	közepesen tömény savval vagy lúggal főzve, esetleg nyomás alatt	klóramfenikol prokainamid
 <p>laktámok</p>	<p>gyűrűfelnyílás</p> $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---OH} + \text{H}_2\text{N---C---} \\ \text{sav} \qquad \text{amin} \end{array}$	savas közegben	nitrazepam amoxicillin

A karbonilcsoportot tartalmazó hatóanyagok (például észterek, laktonok, savamidok, laktámok, karbamátok) hidrolízise a hatóanyagok között előforduló leggyakoribb típusa a hidrolitikus bomlási folyamatoknak. A hatóanyagok hidrolitikus bomlásának leggyakoribb formái a savak és/vagy bázisok által katalizált folyamatok. A reakciósebesség és a katalizáló savak és bázisok közötti összefüggés igen sokféle lehet. A legegyszerűbb esetet a híg vizes oldatban erős sav vagy erős bázis által katalizált reakciók jelentik, ahol az utóbbiak teljes mértékben disszociáltak. Ekkor a hidróniumionok ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) vagy a hidroxidionok ( $\text{OH}^-$ ) az egyedüli katalizáló anyagok. A karbonilcsoportot tartalmazó származékok hidróniumionok ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) vagy hidroxidionok

(OH<sup>-</sup>) által katalizált, ún. *specifikus sav-katalizált* hidrolízisének mechanizmusát a VIII-2. ábra mutatja be.

**VIII-2. ábra:** A specifikus sav- és bázis-katalizált hidrolízis mechanizmusa



A gyógyszerek hidrolitikus stabilitásának ismerete a hosszú távú tárolási körülmények, valamint a gyomor-bél rendszeren történő átjutás szempontjából alapvető fontosságú ismeretet jelent.

A vizes oldatban lejátszódó homogén fázisú *specifikus sav- és báziskatalizált reakciók* sebességi egyenlete – mind a katalizált, mind a nem-katalizált folyamatok során elsődrendű kinetikát követő reakciók esetén – a következőképpen írható le:

$$k_{obs} = k_0 + k_{(H)} [H_3O^+] + k_{(OH)} [OH^-] \quad (\text{VIII.1.})$$

ahol

- $k_{obs}$  = a reakció mérhető sebességi állandója
- $k_0$  = a nem-katalizált reakció sebességi állandója
- $k_{(H)}$  = a (specifikus) savkatalizált reakció sebességi állandója
- $k_{(OH)}$  = a (specifikus) báziskatalizált reakció sebességi állandója
- $[H_3O^+]$  = a hidróniumion koncentráció
- $[OH^-]$  = a hidroxidion koncentráció

Mivel 25 °C-on:

$$K_v = [H_3O^+] \times [OH^-] = 1,0 \times 10^{-14} \text{ mol}^2/\text{dm}^6 \quad (\text{VIII.2.})$$

$$k_{obs} = k_0 + k_{(H)} [H^+] + k_{(OH)} (K_v/[H_3O^+]) = k_0 + k_{(H)} (K_v/[OH^-]) + k_{(OH)} [OH^-] \quad (\text{VIII.3.})$$

A  $k_0$  reakciósebességi állandó az  $[H_3O^+] = [OH^-] = 0$  körülmények között spontán módon lejátszódó („nem-katalizált”) reakció sebességi állandója. A semleges közegben lejátszódó reakciók esetén, melyben látszólag sav vagy bázis nem játszik szerepet, a víz katalizálja a reakciót ( $k_0 = k_{(H_2O)} \times [H_2O]$ ). (Általános sav/bázis-katalízis – lásd később.) Amennyiben a hatóanyagban nukleofil funkciós csoport található, úgy a hidrolitikus folyamat a nukleofil csoport részvételével is lejátszódhat.

Mivel állandó pH-értéken lejátszódó reakciókban  $k_{obs}$  egy pszeudo-elsőrendű sebességi állandó, a hidrolitikus reakció félideje az

$$t_{(1/2)} = \frac{2,303}{k_{obs}} \log 2 = \frac{0,693}{k_{obs}} \quad (\text{VIII.4})$$

összefüggés alapján számítható.

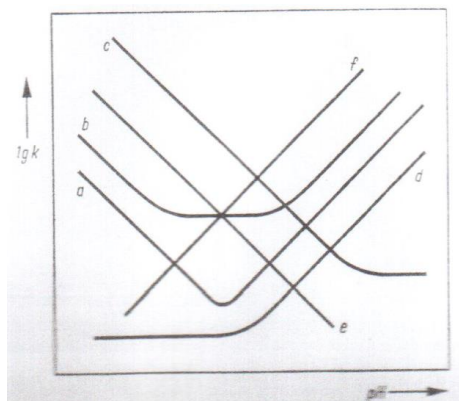
A (VII.3) egyenlet és a (VII.2) összefüggés alapján megállapítható, hogy ha a  $k_{(H)}$  és a  $k_{(OH)}$  értékek nem különböznek jobban, mint ami kb.  $10^9$  tényezővel fejezhető ki, akkor van egy olyan tartomány (alacsony pH értékek), ahol az egyenlet első tagját, és van egy olyan tartomány (magas pH értékek) ahol az egyenlet utolsó előtti tagját el lehet hanyagolni. Ebben a két pH tartományban a reakciósebesség vagy csak a  $[H_3O^+]$ , vagy csak a  $[OH^-]$  koncentrációtól függ, és a  $k_{(H)}$  és  $k_{(OH)}$  katalízisállandók külön-külön meghatározhatók. A két tartomány között a reakciósebesség egy minimumon halad át, melyre a következő összefüggések érvényesek:

$$[H_3O^+]_{\min} = \sqrt{\frac{k_{(OH)} K_v}{k_{(H)}}} \quad (\text{VIII.5})$$

$$k_{\min} = k_o + 2 \sqrt{k_{(H)} k_{(OH)} K_v} \quad (\text{VIII.6})$$

Ezek a viszonyok grafikusán a VIII-3. ábra *a* görbéjével jellemezhetők.

**VIII-3. ábra:** A pH és a reakciósebesség ( $k_o$ ) közötti összefüggések specifikus sav- és bázis-katalizált reakciók esetén



A minimum helyzetéből megállapítható a  $k_{(H)}/k_{(OH)}$  arány:

a minimum a semleges pontban van ha  $k_{(H)} = k_{(OH)}$

a savas tartományban, ha  $k_{(H)} < k_{(OH)}$

a lúgos tartományban, ha  $k_{(H)} > k_{(OH)}$

Ha  $k_0 > \sqrt{k_{(H)}k_{(OH)}K_v}$ , akkor a minimum egy vízszintes görbeszakaszba megy át (VIII-3. ábra *b* görbe), ahol a reakciósebesség gyakorlatilag csak a (VIII.3) egyenlet  $k_0$  értékétől függ. Ebben az esetben tehát közvetlenül meghatározható a spontán reakció sebességi állandója. A vízszintes görbeszakaszt egy olyan pont felezi, melynek pH értékét ( $[H_3O^+]_{\min}$ ) a (VIII.5) egyenlet alapján határozhatjuk meg.

Ha a  $k_{(H)}$  vagy a  $k_{(OH)}$  értékek igen kicsik, vagy nullával egyenlők, úgy a (VII.3) egyenlet első vagy második tagja, és ezzel a VIII-3. ábra görbéjének megfelelő ága eltűnik. A  $k_0$  relatív nagyságától függően a *c-f* típusú görbék adódnak; a *c* és *d* típusú görbék, ha  $k_0$  elég nagy; az *e* és *f* típusú egyszerű egyenesek, ha  $k_0$  elhanyagolhatóan kicsiny.

Valamennyi, a VIII-3. ábrán ábrázolt típusra lehet találni példát az erős savak vagy erős bázisok által katalizált reakciók között:

- a.) karbonsavészterek és amidok hidrolízise
- b.) a glükóz hidrolízise (mutarotációja)
- c.) orto-karbonsavészterek hidrolízise
- d.) béta-laktonok hidrolízise
- e.) éterek, acetálok hidrolízise
- f.) aldol származékok (pl. diaceton alkohol) depolimerizációja

A hidrolitikus reakciókat leíró fenti összefüggések módosítandók, amennyiben a katalizált reakciók sebessége nemcsak a  $[H_3O^+]$ , vagy  $[OH^-]$  koncentrációtól, hanem ezeken kívül más, a reakcióközegben jelenlévő (Brønsted-) savaktól és bázisoktól is függ. Ekkor a  $H_3O^+$ , vagy  $OH^-$  ionok nem az egyedüli katalitikusan hatékony anyagok, hanem bármely tetszőleges sav (pl. egy nem-disszociált HA gyenge sav) is működhet mint savas, és bármely tetszőleges bázis (pl. egy  $A^-$  anion) mint bázisos katalizátor. Ebben az esetben *általános sav- (bázis-) katalízis*ről beszélünk. Az általános sav- és báziskatalizált reakciók sebességi állandója vizes oldatban, állandó ionerősség esetén a következőképpen fejezhető ki:

$$k_{obs} = k_0 + k_{(H)} [H_3O^+] + k_{(H)} [HA] + k_{(OH)} [OH^-] + k_{(OH)} [A^-] \quad (\text{VIII.6})$$

ahol

HA = valamilyen nem disszociált gyenge sav

$A^-$  = valamilyen (nem szükségszerűen negatív töltésű) gyenge bázis.

A (VIII.6) összefüggés specifikus sav- és báziskatalízis esetén a (VIII.1) összefüggéssé egyszerűsödik.

Hogy különbséget lehessen tenni a speciális és általános sav- (bázis-) katalízis között, a szóban forgó reakciót gyenge savak (vagy bázisok) pufferoldataiban kell vizsgálni. Erre a célra azt a pH-tartományt kell kiválasztani, melyben a reakciót vagy csak savak, vagy csak bázisok katalizálják. Ha állandó pH-értéken a reakció sebessége nem változik a pufferkoncentráció függvényében a reakció specifikus sav- (bázis-) katalitikus mechanizmus szerint játszódik le; ha ezzel ellentétben, növekvő pufferkoncentrációval növekszik a reakciósebességi állandó értéke, úgy általános sav- (bázis-) katalízisről van szó.

Egy általános sav- (bázis-) katalizált reakcióban minden a reakcióelegyben lévő sav és bázis – így vizes oldatokban lejátszódó reakciók esetén a víz is – részt vesz a folyamatban. Ez alapján értelmezhető a „nem-katalizált” reakció  $k_0$  sebességi állandója:

a  $k_0$  nem más, mint az össz-sebességi állandónak ( $k_{obs}$ ) a  $H_2O$  katalizátor által meghatározott része:

$$k_0 = k_{(H_2O)} \times [H_2O] \quad (\text{VIII.7})$$

Valamely „nem-katalizált” hidrolitikus reakció tehát csak általánosan (és nem speciálisan) sav-bázis katalizált reakciók esetén mehet végbe.

A reakcióelegyhez adagolt sók általában befolyással vannak a kémiai reakciók sebességére. Egyrészt, az elektrolitok általában megváltoztatják a reagensek, valamint az aktivált komplexek aktivitását. Az ilyen típusú sóhatást *primer sóhatás*nak nevezzük.

Az elektrolitok az aktivitás megváltoztatásán kívül módosíthatják bizonyos reakciópartnerek koncentrációját. Az olyan reakciókban, melyekben az egyensúlyi lépésben ionok képződnek, azonos ionokat tartalmazó sók az egyensúlyt a kiindulási anyagok (reagensek) javára tolják el (tömeghatás törvénye), és így csökkentik a reakció sebességét.

Ha a só jelenlétének eredményeképpen valamilyen katalitikusan ható sav vagy bázis disszociációfoka változik, úgy *szekunder sóhatásról* beszélünk.

A sóhatásokat *pozitívnak* (illetve *negatívnak*) tekintjük, ha növekvő sókoncentráció mellett a reakciósebesség növekszik (illetve csökken).

Ionos farmakonok híg oldatban lejátszódó reakciói esetén – a sókat teljes mértékben ionizáltnak tekintve – valamely  $z_i$  töltésű ion aktivitási együtthatója ( $f$ ) a következőképpen számítható:

$$\log f_i = -Az_i^2 \sqrt{I} \quad (\text{VIII.8})$$

ahol

$f_i$  = az ion aktivitási együtthatója

$A$  = egy, az oldószer hőmérsékletétől és dielektromos állandójától függő állandó,

$z_i$  = az ion töltésszáma

$I$  = az ionerősség

Víz esetén 25 °C hőmérsékleten,  $A = 0,509 (\text{mol dm}^{-3})^{-1/2}$ . Az ionerősséget a következő összefüggés alapján számíthatjuk:

$$I = 1/2 (c_1 z_1^2 + c_2 z_2^2 + \dots + c_i z_i^2) \quad (\text{VIII.9})$$

ahol

$c_i$  = az ion koncentrációja ( $\text{mol dm}^{-3}$ )

$z_i$  = az ion töltésszáma

Az ionok közötti reakciókban már kis elektrolitkoncentrációk esetén eltéréseket tapasztalunk a reakciópartnerek ideális viselkedésétől. Egy  $A + B = C$  reakció sebességi állandójának az ionerősségtől való függése az alábbi kifejezéssel írható le:

$$\log k_{abs} = \log k_0 - 2 A z_A z_B \sqrt{I} \quad (\text{VIII.10})$$

ahol

$k_{abs}$  = a reakció mérhető sebességi állandója

$k_0$  = a végtelen híg oldatban lejátszódó reakció sebességi állandója

25 °C-on, vizes oldatokban:

$$\log k_{abs} = \log k_0 + 1,018 z_A z_B \sqrt{I} \quad (\text{VIII.11})$$

A (VIII.11) egyenlet szerint

- a.) ha A vagy B egyike nem elektrolit, akkor  $z_A z_B = 0$ , így  $k_{abs}$  értéke független az ionerősségtől;
- b.) ha a  $z_A z_B$  szorzat pozitív (az ionok töltése azonos), akkor  $k_{abs}$  értéke az ionerősséggel nő; és
- c.) ha a  $z_A z_B$  szorzat negatív, akkor  $k_{abs}$  értéke az ionerősséggel csökken.

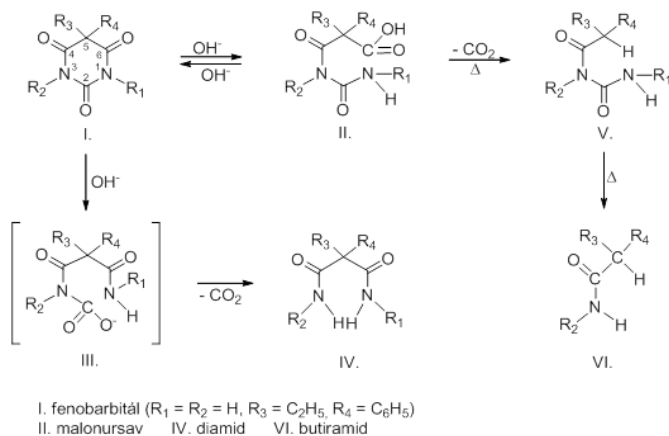
A (VII.8) egyenlet alapján látható, hogy az ionok aktivitási együtthatója függ az oldószer (közeg) dielektromos állandójától. Valamely gyógyszerkészítmény bomlási sebessége ennek következtében ezzel az értékkel. Általában érvényes, hogy:

- a.) poláros termékeket eredményező reakció poláros közegben gyorsabban megy végbe;
- b.) a kiindulási termékeknél apolárisabb termékeket eredményező reakciók esetén a kisebb polaritású oldószerek gyorsítják a reakciót;
- c.) A közeg dielektromos állandójának növelése azonos előjelű ionok reakciója esetén gyorsítja;
- d.) ellentétes előjelű ionok reakciója esetén lassítja a reakciót; valamint, hogy
- e.) ion és semleges molekula közötti reakcióban az oldószer dielektromos állandójának növelése lassítja a reakciót.

A fentiek alapján olyan vegyületek esetében, melyek vizes oldatban gyorsan hidrolizálnak, célszerű olyan oldószert keresni, melynek fizikai-kémiai tulajdonságai lehetővé teszik a terápiás felhasználást, ugyanakkor a hidrolitikus stabilitást növeli. Egyik jól ismert példája ennek a fenobarbitál nátrium, melynek (a só hidrolízise következtében lúgos kémhatású) vizes oldata magasabb hőmérsékleteken gyorsan hidrolizál (VII-4. ábra). Ezzel szemben propilén-glikollal készült, pH 5-6 értékre beállított vizes oldata 100 °C-on 30 percen át sterilizálható, számottevő bomlás nélkül.

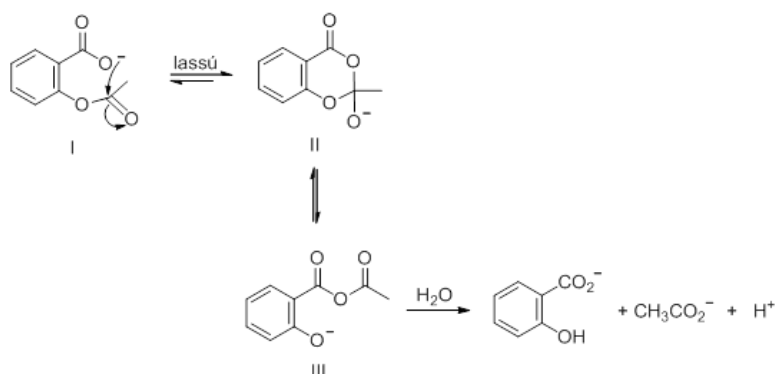


**VIII-4. ábra:** A fenobarbitál bázis-katalizált hidrolitikus bomlása



A hidrolitikus gyógyszerbomlások másik jól ismert példája az acetilszalicilsav hidrolízise (VIII-5. ábra).

**VIII-5. ábra:** Az acetilszalicilsav hidrolízise



A kinetikai mérések eredményei alapján megállapítható volt, hogy a vegyület hidrolízis-sebessége pH 2,2 körül minimumot mutat, valamint pH 4- pH 8 tartományban a független az oldat pH értékétől. Ebben a pH tartományban a vegyület hidrolízisének sebesség-meghatározó lépése a karboxilátion nukleofil támadása az észterfunkció karbonilcsoportján (általános bázis-katalízis). Ugyanakkor megfigyelhető volt, hogy etanol hozzáadását követően a hidrolízis sebessége megnőtt és melléktermékként etilacetát képződik. E tapasztalatok alapján acetilszalicilsav tartalmú készítményekben kerülendő a nukleofil természetű amino- és hidroxilcsoportot tartalmazó segéd- és hatóanyagok alkalmazása.

A bemutatott két példán túlmenően számos gyógyszervegyület hidrolitikus bomlása dokumentált az irodalomban. A teljesség igénye nélkül ezek között megemlítendő a.) az atropin, b.) a prokain és a benzokain, c.) a nipa-észterek, d.) a

paracetamol, e.) a benzodiazepinek, f.) a klóramfenikol, valamint g.) a penicillin és a cefalosporin antibiotikumok.

Összességében megállapíthatjuk, hogy a gyógyszervegyületek hidrolitikus bomlásának gátlása, illetve a bomlás sebességének csökkentése érdekében a következő szempontok figyelembevételével kell a formulálást optimalizálni:

- 1.) A hidrolízis  $\log k - \text{pH}$  profiljának ismeretében optimalizálni kell az oldat pH értékét,
- 2.) Társoldószerek hozzáadásával optimalizálni kell az oldószer dielektromos állandóját,
- 3.) Komplexképző additív szerek hozzáadásával csökkenteni kell a hidrolitikus reakció sebességét. (Így például, koffein hozzáadásával csökkenthető a benzokain, a prokain és a tetrakain hidrolízis-sebessége.)

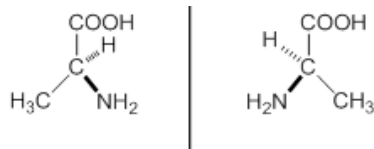
## IX Optikailag aktív vegyületek stabilitása

Az élő szervezet molekuláris szintű királis jellegéből adódóan a testidegen anyagok enantiomerjei – azonos szerkezetük ellenére – gyakran eltérő biológiai hatást váltanak ki. Az enantiomer-párok tagjainak eltérő hatása miatt enantiomer-tiszta hatóanyagok gyártása, illetve az enantiomerek elválasztása és biológiai hatásainak vizsgálata ma már alapvető követelmény.

Az enantiomerek (enantio-sztereoizomerek) azok az izomer-párok, melyek szerkezete és (amennyiben előfordul a molekulában megfelelő szerkezeti elem) geometriája megegyezik, ám egymással fedésbe nem hozhatók. Az enantiomer-párok a síkban polarizált fény síkját – azonos körülmények között megegyező mértékben – ellentétes irányba forgatják el. Az izomerek e fizikai-kémiai tulajdonsága a molekulák szimmetria-tulajdonságainak következménye.

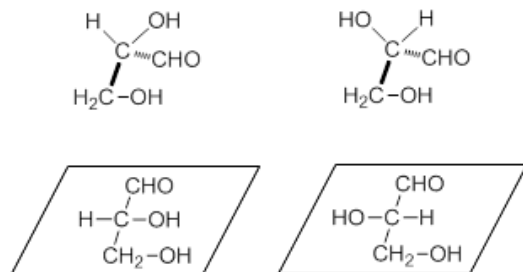
A molekuláris szimmetria alapvető jelentőségű sajátosság a kémiában. Szimmetria-tulajdonságaik alapján a molekulák *királis* és *akirális* csoportokba sorolhatók. A királis molekulák és tükörképi párjaik egymással nem hozhatók fedésbe. A két – azonos szerkezetű és geometriájú – tükörképi királis molekulát *enantiomerek* nevezzük. Minden olyan molekulának, amelyben egyetlen ún. királis szénatom található (pl. alanin, epinefrin) két enantiomer formája létezik. A két enantiomer minden fizikai-kémiai tulajdonsága (pl. olvadáspont, sűrűség, akirális oldószerekben történő oldhatóság) megegyezik; csupán optikai aktivitásuk iránya ellentétes. Az akirális molekulák és tükörképi párjaik egymással fedésbe hozhatók. Így ezekben az esetekben nem beszélhetünk szimmetria tulajdonságok különbözőségén alapuló izomerekről. Az alanin két enantiomerjét a IX.1. ábra mutatja be.

**IX-1. ábra:** Az alanin két enantiomerje



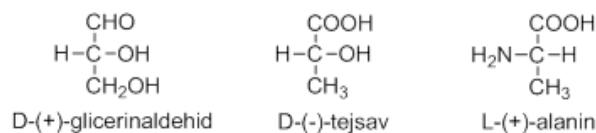
Az alaninnál összetettebb szerkezetű enantiomereknek a IX-1 ábrán bemutatott módon történő ábrázolása összetett rajztechnikai feladat. Ezért a gyakorlatban a háromdimenziós szerkezetek két dimenzióba vetített képleteit használjuk. A vetítési szabályok (*Fischer-projekció*) részletes ismertetése a gyógyszerészi kémia tankönyvben megtalálható. Az aldózok legegyszerűbb képviselőjének tekinthető gliceraldehid két enantiomer szerkezete, valamint szabály szerinti kétdimenziós vetített képlete a következő (IX-2 ábra):

**IX-2. ábra:** A gliceraldehid enantiomerek Fischer-féle projekciós képletei

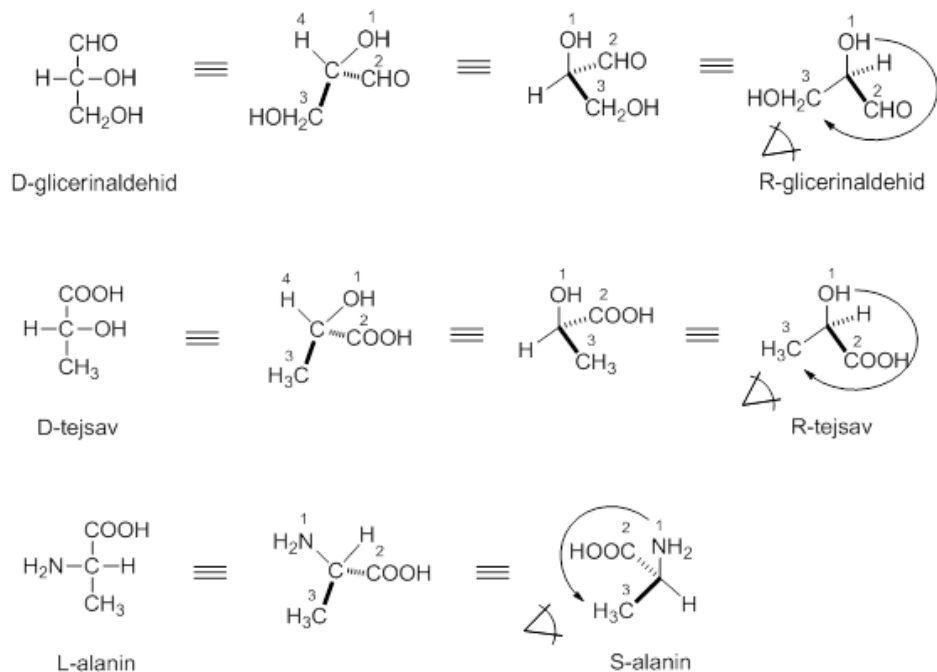


A két enantiomer, illetve a két enantiomer aszimmetrikus szénatomja konfigurációjának jelölésére Emil Fischer javaslata alapján a D, illetve az L prefixumokat használjuk. A D-gliceraldehid, a D-tejsav és az L-alanin projekciós képleteit a IX-3. ábra mutatja be.

**IX-3. ábra:** D-gliceraldehid, a D-tejsav és az L-alanin projekciós képletei



Az aszimmetrikus szénatomok konfigurációját a D és L (relatív) konfigurációs prefixumok mellett az általánosabban alkalmazható R és S prefixumokkal is jellemezhetjük. Az R és S konfigurációs prefixumok használatának részletes ismertetését mellőzve, a D, L és az R, S prefixumok közötti kapcsolat bemutatása céljából a IX-4 ábrán a fenti három vegyület aszimmetriás szénatomjai konfigurációjának jellemzésére használatos prefixumok összehasonlítása kerül bemutatásra.

**IX-4. ábra:** A D/L és az R/S konfigurációs prefixumok közötti összefüggés


Az optikailag tiszta hatóanyagok enantiomer-tisztaságának vizsgálatát a Gyógyszerkönyv a fajlagos (specifikus) forgatóképesség meghatározása alapján írja elő. Azonos körülmények között (azonos oldószer, azonos koncentrációjú oldatok, azonos rétegvastagság, azonos hullámhosszú fény, azonos hőmérséklet) az egyik enantiomer ugyanolyan mértékben forog az óramutató járásával megegyező, mint a másik enantiomer az óramutató járásával ellentétes irányba.

Az optikailag aktív anyagok forgatóképességét polariméterrel határozzuk meg. Az óramutató járásával megegyező irányú forgatóképességet ("jobbra-forgató") pozitívnak, míg az óramutató járásával ellentétes irányú forgatóképességet ("balra-forgató") negatívnak tekintjük, és (+), illetve (-) jellel jelöljük.

A Gyógyszerkönyv tiszta enantiomerek optikai tisztaságának ellenőrzését leíró fejezete következő hagyományos definíciókat használja:

Homogén folyadékok *optikai forgatóképessége* a polarizációs sík fokokban ( $^{\circ}$ ) kifejezett elforgatási szöge ( $\alpha$ ) a nátriumszínkép D-vonalának hullámhosszán ( $\lambda = 589,3$  nm) 1 dm rétegvastagságban és  $20^{\circ}\text{C}$ -on mérve. Oldatok vizsgálatakor az oldatkészítés módját az egyes cikkelyek írják elő.

Folyadékok *fajlagos optikai forgatóképessége* ( $[\alpha]_D^{20}$ ) a polarizációs sík fokokban ( $^{\circ}$ ) kifejezett elforgatási szöge ( $\alpha$ ), amelyet a nátriumszínkép D-vonalának hullámhosszán ( $\lambda = 589,3$  nm)  $20^{\circ}\text{C}$ -on mérünk, 1 dm rétegvastagságra vonatkoztatunk és a  $\text{g}/\text{cm}^3$ -ben kifejezett sűrűséggel osztunk.

Oldott anyagok *fajlagos optikai forgatóképessége* ( $[\alpha]_D^{20}$ ) a polarizációs sík fokokban ( $^{\circ}$ ) kifejezett elforgatási szöge ( $\alpha$ ), amelyet az anyag oldatában a nátriumszínkép D-vonalának hullámhosszán ( $\lambda = 589,3$  nm)  $20^{\circ}\text{C}$ -on mérünk, és 1 dm rétegvastagságú, 1 g/ml töménységű oldatra számolunk. Oldott anyagok *fajlagos optikai forgatóképességét* mindig az oldószer és a koncentráció megjelölésével együtt kell megadni.

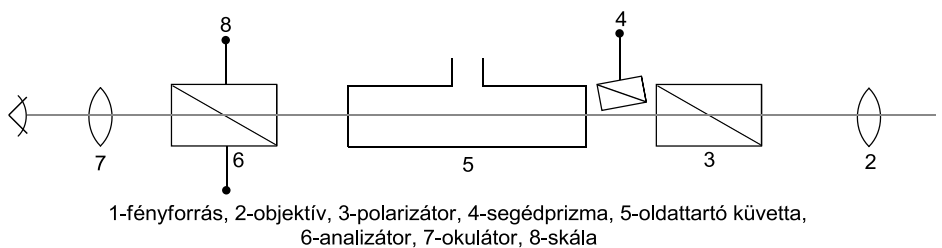
A Gyógyszerkönyvben használt hagyományos rendszerben a *fajlagos optikai forgatóképesség értékét* mértékegysége, a fok milliliter per deciméter gramm [ $(^\circ) \cdot \text{ml} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ ] nélkül adjuk meg.

Az optikailag aktív anyagok forgatóképességét polariméterrel határozzuk meg. A polariméter három fő részből áll:

- a síkban polarizált fényt előállító *polarizátorból*;
- az optikailag aktív anyag (vagy annak optikailag inaktív oldószerrel készült oldata) befogadására szolgáló, a két végén üveglemezekkel lezárt, ismert hosszúságú *polarizátorcsőből*;
- az *analizátorból*, amely az elforgatott polarizációsík helyzetének megállapításra szolgál.

A polariméterek elvi felépítését a *Lippich-féle* félárnyékkészülék példáján a **IX-5. ábra** mutatja be.

**IX-5. ábra:** *Lippich-féle* félárnyék-polariméter -Nicol-segédprizmával



A polarizátorban, a síkban polározott fény előállítására polarizátorként (3) kettősen törő prizmat alkalmaznak. Az erre a célra alkalmas *Nicol*-prizmat kalcit vagy kvarc egykristályból készítik. Ha megfelelően csiszolt prizmat monokromatikus fénnel világítjuk meg, akkor a fénynyaláb két sugárra bomlik fel, melyek közül csak az egyik tud áthatolni a prizmán. Ez a polarizált fénysugár halad át a vizsgálandó anyagot tartalmazó küvettán (5). A polariméterekben analizátorként a polarizátorhoz hasonló prizmat használnak. Az analizátorból kilépő fény intenzitása ( $I$ ) a polarizátor és az analizátor polarizációs síkjai közötti szög ( $\eta$ ) függvénye:

$$I = I_0 \cdot \cos^2 \eta$$

ahol

$I$  = az analizátorból kilépő fény intenzitása

$I_0$  = az analizátorba belépő fény intenzitása

$\eta$  = a polarizátor és az analizátor polarizációs síkjai által bezárt szög

Ha a prizmak között nincs optikailag aktív anyag, akkor abban az esetben kapunk maximális intenzitást a látómezőben, amikor a két prizma polarizációs síkjai által bezárt szög  $0^\circ$  vagy  $180^\circ$ . A *Lippich-féle* félárnyék-polariméterben a polarizátor után a látómező egyik felén egy kisebb *Nicol*-prizma van, melynek polarizációs síkja  $d$  szöget zár be a polarizátoréval. Az analizátort körbe forgatva ezért a látótér egyenletesen (de nem teljesen) sötét. Ez a félárnyék. A készülék nullpontját úgy állítjuk be, hogy küvettát desztillált vízzel megtöltve, beállítjuk a félárnyéket. Ehhez az elforgatáshoz viszonyított

további elforgatás lesz az elforgatás szöge abban az esetben, ha optikailag aktív anyaggal töltjük meg a polarizáló csövet.

A Gyógyszerkönyv előírása szerint a polariméter  $0,01^\circ$  leolvasására alkalmas legyen. A műszer beosztását rendszerint hitelesített kvarclemezzel kalibrálják. A beosztás linearitása szacharóz-oldatokkal ellenőrizhető.

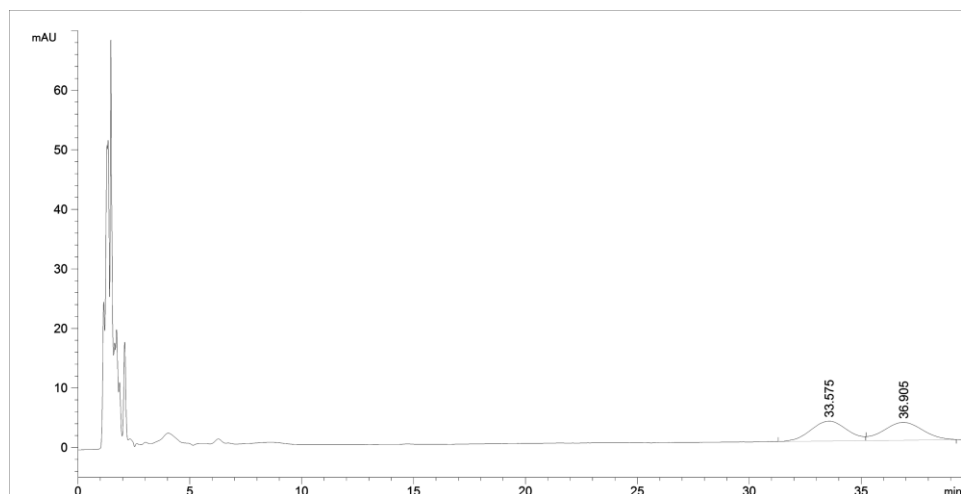
Az optikai forgatóképesség mérésén alapuló azonosítási és tisztaságvizsgálati módszerek érzékenysége elmarad a királis kromatográfiai módszerekétől. Ezért a gyógyszerkészítmények enantiomer-tiszta hatóanyagainak optikai tisztaságvizsgálatánál az utóbbi módszerek alkalmazása terjedt el.

Az enantiomerek elválasztása megvalósítható (a) közvetett és (b) közvetlen kromatográfiai módszerekkel.

A közvetett módszerek alkalmazása során az enantiomerek elegyét diasztereomer-párrá alakítjuk, melyek akirális kromatográfiai körülmények között elválaszthatók.

A közvetlen módszerek jellemzője, hogy (a) királis mozgófázis, (b) királis mozgófázis-adalék (CMA), vagy (c) királis állófázis alkalmazásával választjuk szét az enantiomerek elegyét. Királis mozgófázis-adalékként – folyadékkromatográfiai elválasztások során – leggyakrabban (a) ciklodextrin-származékok, (b) cellulóz-származékok, (c) amidáz-származékok, (d) fehérjék, és (e) makrociklusos vegyületeket alkalmaznak. Az ibuprofen enantiomerek hidroxipropil-béta-ciklodextrin alkalmazásával történő fordított fázisú HPLC (RP-HPLC) módszerrel történő elválasztását a IX-6. ábra mutatja be. Az elválasztás alapja, hogy a királis mozgófázis-adalék az ibuprofen-enantiomerekkel különböző stabilitású (erősségű) komplexet képez, melyek különböző kölcsönhatásokat alakítanak ki az akirális állófázis felületi funkció csoportjaival

**IX-6. ábra:** Az ibuprofen enantiomerek hidroxipropil-béta-ciklodextrin alkalmazásával történő RP-HPLC elválasztása



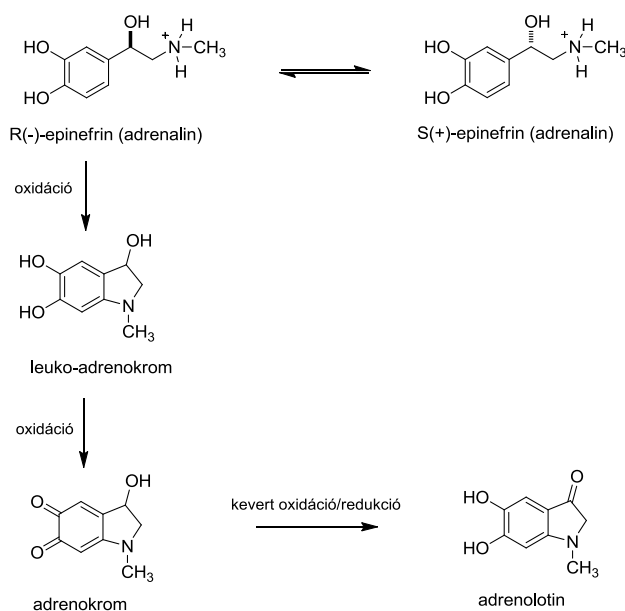
Egy enantiomer-elegy összetételét a két enantiomer arányával jellemezzük. Mivel a gyógyszerkönyvi előírások megkövetelik a legalább 0,1 százalékban jelen lévő szennyezések meghatározását – beleértve az enantiomer szennyezéseket is – az

enantiomerek aránypárok meghatározása ma már integráns része a törzskönyvi dokumentációnak. A farmakokinetikai kutatások során az enantiomer-szelektív metabolizmusok felderítése ugyancsak megköveteli a vizsgált vegyület enantiomer-arányának pontos meghatározását.

Az optikailag aktív (enantiomer-tiszta) vegyületek racemizálódás útján történő „bomlása” nem gyakori, de előfordul a hatóanyagok és az enantiomer-tiszta hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények körében.

Az enantiomer-tiszta hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények bomlásának egyik jól ismert példája az epinefrin (adrenalin)-injekció hatóanyagának részleges racemizációja. A készítmény 1 mg/ml R(-)-epinefrint (tartarát-só formájában), nátrium-kloridot, valamint – antioxidásként – nátrium-metabiszulfidot tartalmaz. Mivel a hatóanyag oxidációját a lúgos közeg meggyorsítja, az oldat pH-ját 3,5 körüli értékre állítják be. Az oldatban az R-epinefrin oxidatív bomlása mellett az R-enantiomer S-enantiomerré történő izomerizációja (a királis szénatom konfigurációjának inverziója) is lejátszódhat (IX-7. ábra).

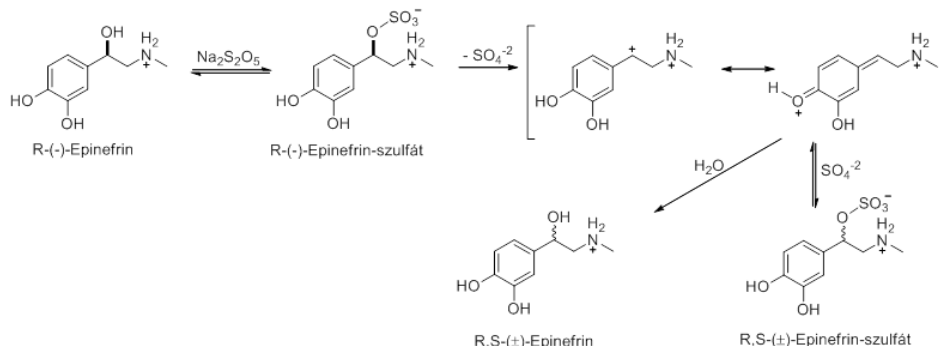
**IX-7. ábra:** Az R-epinefrin racemizációja és oxidatív bomlása.



Az oxidatív bomlás megakadályozása érdekében alkalmazott nátrium-biszulfit az R-epinefrin alkoholos hidroxilcsoportjával könnyen távozó szulfátot képez, és a keletkező karbokation vízzel lejátszódó reakciója racém epinefrint eredményez (IX-8. ábra). A keletkező S-enantiomer gyakorlatilag hatástalan.

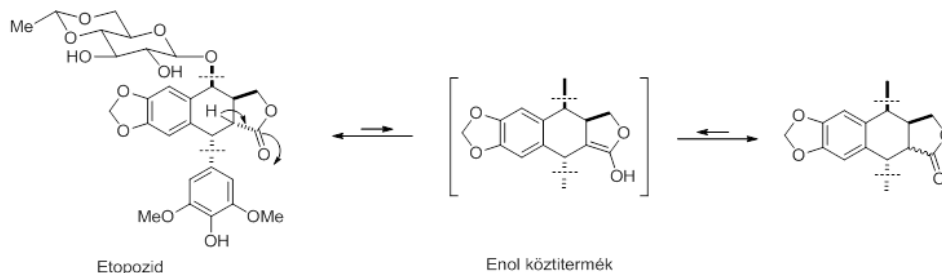


**IX-8. ábra:** Az R-epinefrin nátrium-metabiszulfit által inicializált racemizációja



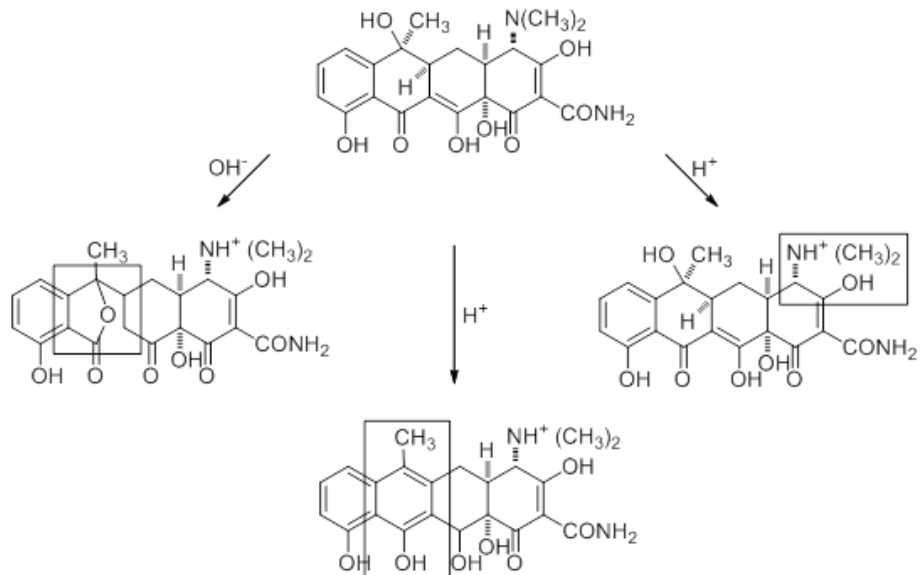
A racemizáció mellett a hatóanyagok epimerizációja is a hatóanyag biológiai hatásának csökkenését eredményezi. *Epimerizáció* során egy több aszimmetriacentrummal rendelkező, enantiomer-tiszta hatóanyag egyik aszimmetriacentrumán racemizáció játszódik le. Az ilyen típusú átalakulások egyik példája az etopozid infúziós oldatban lejátszódó részleges epimerizációja. A gyógyszerkönyvi etopozid a heterociklusos gyűrűrendszeren négy aszimmetriás szénatomot (*5R,5aR,8aR,9S*) tartalmazó enantiomer-tiszta készítmény. Infúzió készítéséhez forgalomban lévő 20 mg/ml koncentrációjú metanolos oldata benzil-alkoholt, makrogel 300-t, poliszorbát 80-t és vízmentes citromsavat tartalmaz. Az alkalmazott infúzió elkészítése a koncentrátum közvetlen felhasználás előtt 0,9%-os nátrium-klorid oldattal történő hígításával történik. Az így elkészített infúzió pH értéke 4 alatti, mert magasabb pH értéknél a lazított 5a hidrogénatom részvételével lejátszódó enolizáció eredményeként az 5a szénatom átmenetileg  $\text{sp}^2$  hibridállapotúvá (planárisává) válik, melynek  $\text{sp}^3$  hibridállapotú szénatommá történő visszaalakulása az 5a szénatomra nézve racém diasztereomer származékot (*cisz*-etopozid) eredményez (IX-9. ábra). A diasztereomer *cisz*-etopozid származék RP-HPLC módszerrel detektálható.

**IX-9. ábra:** Az (*5R,5aR,8aR,9S*)-etopozid epimerizációja



A tetraciklin antibiotikumok oldataiban többirányú bomlási folyamat is lejátszódhat. Ezek között megemlíthető a C gyűrű lúgos közegben történő felhasadása, a C gyűrű aromatiszációja, valamint az A gyűrű C-4 dimetilamino-csoportjának epimerizációja (IX-10. ábra). Utóbbi két bomlási folyamat savas közegben játszódik le.

**IX-10. ábra:** A tetraciklin savas és lúgos közegben lejátszódó bomlási reakciói



## **X Stabilitásvizsgálatok nemzetközi követelményrendszerei**

### **X.1. A gyógyszerellenőrzés követelményrendszerének fejlődése**

A gyógyszerek ellenőrzésére vonatkozó törekvések az egyes országokban 4-5 évszázadra nyúlnak vissza; eszközüket a mindenkori gyógyszerkönyv jelentette. Kezdetben csak a hatóanyagok minőségének ellenőrzésére helyeztek hangsúlyt, a gyógyszerkészítményekre vonatkozó követelmények nem kerültek rögzítésre. A XX. század első évtizedéig egyetlen országban sem létezett a gyógyszerek kötelező minőségére vonatkozó előírás, és a különböző készítmények forgalomba hozatalát szinte semmi sem korlátozta. Természetesen hosszú távon csak a hatékony készítmények váltak be, ezeknek lett hitele. Rövid időn belül azonban szokásossá vált a már kipróbált és hatékonynak bizonyult gyógyszerek hamisítása. Ennek visszaszorítására az FDA (Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer Engedélyeztetési Hivatal) az Egyesült Államokban a világon elsőként élelmiszer- és gyógyszer-törvényt (Pure Food and Drugs Act, 1906) vezetett be, amely a gyógyszerek hamisítását törvénybe ütköző cselekedetnek minősítette. Az ezt követő harminc évben a gyógyszerészet nagyot lépett előre. A felelősség kérdése, az előállítók és az általuk gyártott gyógyszerek számának ugrásszerű megnövekedése minden országban szükségessé tette egy olyan rendszer kialakítását, amely szabályozza a gyógyszerek forgalomba hozatalát; ezzel kezdetét vette a gyógyszerkészítmények törzskönyvezésének folyamata. Katasztrófák során (pl.: Szulfanilamid elixír 1937-ben, Contergan 1962-ben, Menocil 1972-ben, Vioxx 2004-ben) kellett azonban bekövetkeznie ahhoz, hogy a gyógyszerek ellenőrzésének máig szigorodó szabályrendszere kialakuljon és elterjedjen. A modern gyógyszergyártás kollektív jellege, valamint az a tény, hogy egy nagyiparilag előállított termék több millió felhasználóhoz is eljuthat és ezáltal sok emberre nézve veszélyt jelenthet, szükségessé tette a minőségbiztosítás igényének kialakulását. Ennek lényege a megfelelő minőségű végtermék előállítása érdekében végzett folyamatos, a gyógyszergyártás teljes folyamatára kiterjedő ellenőrzés.

Az 1970-es években a gyógyszerek forgalomba hozatalára vonatkozó jogszabályok bár minden országban ugyanazon elveken alapultak, a *minőség*, a *biztonság* és a *hatékonyság* értékelésére kidolgozott részletes eljárásrend regionális különbségeket mutatott. Így például, egy új gyógyszer nemzetközi szinten történő bevezetése a költsönös megfeleltetés követelményeinek teljesítése miatt költséges és időigényes vizsgálatok megismétlését vonta maga után. Az ismétlődő hatósági szabályozások megelőzése céljából kulcsfontosságúvá vált egy olyan szabályrendszer kialakítása, amely technikai útmutatók, valamint regisztrációs kérelmek formai és tartalmi fejlesztésével képes sikeresen megvalósítani a harmonizációt.

A korábban ország- illetve régióspecifikus jogszabályok ma már viszonylag egységesek. A harmonizációs folyamat elindításában kiemelkedő szerepet vállalt és tölt be mind a mai napig az ICH. Az ICH közös megegyezésen alapuló ajánlásokat készít a gyógyszer-törzskönyvezés szakmai irányelveinek és követelményeinek harmonizálására. Az elmúlt két évtizedben az ICH iránymutatásainak alkalmazása sok, az ICH régiókon kívüli országban is elterjedt (pl.: Kanada, Ausztrália, Svájc). Léteznek azonban olyan országok is, amelyek egyik régió szabályozási rendszerébe sem tartoznak, szabályaikat maguk alkotják és tartatják be.

## X.2. Stabilitásvizsgálatok helye a gyógyszerellenőrzésben

A gyógyszerminőség fenntartásának egyik leglényegesebb eleme a gyógyszer stabilitásának biztosítása. A gyógyszerhatóanyagok és gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának célja annak meghatározása, hogy a különböző környezeti tényezők az idő múlásával milyen mértékben befolyásolják az adott gyógyszer minőségét. A stabilitásvizsgálatok során a hatóanyag és készítmény mindazon tulajdonságait vizsgálni kell, melyek a tárolás körülményei között változást szenvedhetnek. A vizsgálatok eredményei alapján definiálható az a kritériumrendszer (pl.: optimális tárolási körülmény, újravizsgálási és eltarthatósági idő, stb.), amely szélsőséges körülmények között lehetővé teszi a gyógyszer (hatóanyag) biztonságos tárolását. A stabilitásvizsgálatokra vonatkozó irányelvek függetlenül attól, hogy régióspecifikusan vagy nemzetközi szinten kerültek kidolgozásra, a világon mindenhol szigorodó tendenciát mutatnak. Az alapvető iránymutatások megfogalmazásában az alábbi szervezetek/hatóságok vettek részt:

- ICH (az Európai Unió, Japán és az Egyesült Államok együttműködésében)
- WHO (World Health Organization)
- Regionális:
  - USA: FDA (Food and Drug Administration)
  - EU: EMA (European Medicines Agency)
  - Japán: MHLW (Ministry of Health, Labor and Welfare)
  - ASEAN (Association of Southeast Asia Nations)
  - Brazília: (Resolucao-RE)
  - Kína: Chinese Pharmacopeia
  - SADC (Southern African Development Community)

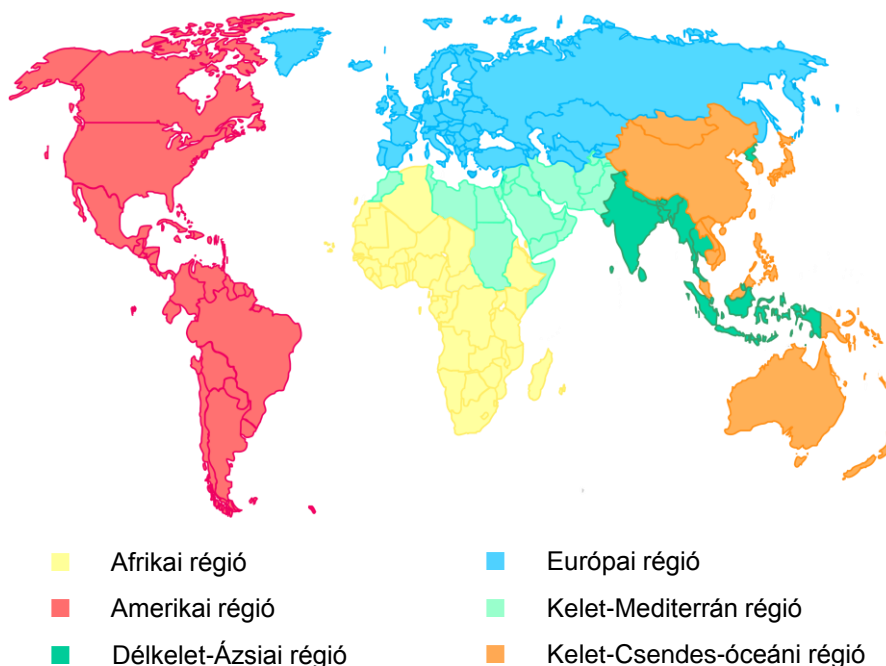
A WHO (World Health Organization: Egészségügyi Világszervezet) az Egyesült Nemzetek Szervezetének egyik szervezete, amely a nemzetközi közegészségügy koordináló hatóságaként működik. Irányító testülete a 193 tagállam képviselőiből álló közgyűlés. Székhelye a svájci Genfben található. A szervezet alapokmánya 1948. április 7-én lépett életbe – azóta április 7-e Egészségügyi Világnap.

A WHO legfőbb feladatai közé tartozik az egészségügy területén való világszintű iránymutatás, segélynyújtási, kutató- és irányítási tevékenységek végzése az egészségvédelem minden területén – különösen a fertőző betegségek, a járványok, a gyermekbetegségek, a szív- és keringési zavarok, a rák és az AIDS okainak feltárása, a betegségek természete, megelőzése és gyógyításuk terén. Együttműködik a kormányokkal a nemzeti egészségügyi programok tervezésében, irányításában és értékelésében, egészségügyi technológiák és szabványok kifejlesztésében vesz részt.

### A WHO régiói:

- Afrika (Regionális iroda: Brazzaville, Kongó)
- Amerika (Regionális iroda: Washington, Amerikai Egyesült Államok)
- Délkelet-Ázsia (Regionális iroda: Újdelhi, India)
- Európa (Regionális iroda: Koppenhága, Dánia)
- Kelet-Mediterrán-mediterrán (Regionális iroda: Kairó, Egyiptom)
- Kelet-Csendes-óceán (Regionális iroda: Manila, Fülöp-szigetek)

**X-1. ábra:** Az Egészségügyi Világszervezet régiói.



Az **EMA** (European Medicines Agency: Európai Gyógyszerügynökség) az Európai Unió decentralizált tudományos szakmai szervezete (nem hatóság!), melynek székhelye Londonban található. Fő feladata az egészség védelme és előmozdítása a köz- és állategészségügy területén az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek értékelése és felügyelete által. 1995-ben EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség) néven kezdte meg működését – ekkor vezették be a gyógyszerek engedélyezésének központosított, illetve kölcsönös elismerési eljárás alapuló új európai rendszerét. Az EMA mindkettőben szerepet vállal, de elsősorban a központosított eljárásban tevékenykedik. Jelenlegi nevén (EMA) 2010-től funkcionál.

**AZ EMA bizottságai:**

- CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use: Emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekért felelős bizottság, 1995), korábbi nevén CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products)
- CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use: Állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekért felelős bizottság, 1995)
- COMP (Committee for Orphan Medicinal Products: Ritka betegségek gyógyszereivel foglalkozó bizottság, 2001)
- HMPC (Committee for Herbal Medicinal Products: Gyógynövény-készítményekért felelős bizottság, 2004)
- PDCO (Paediatric Committee: Gyermekgyógyászati bizottság, 2008)
- CAT (Committee for Advanced Therapy Medicinal Products: Fejlett terápiákkal foglalkozó bizottság, 2009)

- PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee: Farmakovigilancia kockázatértékelési bizottság, 2012)

### A CHMP állandó szakértői munkacsoportjai:

- BWP (Biologics Working Party: Biológiai gyógyszerekkel foglalkozó munkacsoport)
- PhWP (Pharmacovigilance Working Party: **Farmakovigilanciaért Farmakovigilanciáért** felelős munkacsoport)
- QWP (Quality Working Party: Minőséggel foglalkozó munkacsoport)
- SWP (Safety Working Party: Biztonságossággal foglalkozó munkacsoport)
- SAWP (Scientific Advice Working Party: Tudományos tanácsadói munkacsoport)
- PCWP (Patients' and Consumers' Working Party: Betegképviselői és fogyasztói szervezetek munkacsoportja)

Az Európai Unióban engedélyezésre kerülő gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálataira vonatkozó irányelveket az EMA CHMP bizottságának QWP szakértői munkacsoportja ellenőrzi.

Az **FDA** (U.S. Food and Drug Administration: Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer Engedélyeztetési Hivatal) az Amerikai Egyesült Államok Egészségügyi és Szociális Minisztériumának szövetségi hivatala, az Egyesült Államok szövetségi végrehajtó szerveinek egyike. Mint Szövetségi Fogyasztóvédelmi Hivatal 1906-ban kezdte meg működését, székhelye a marylandi Silver Spring. 1938-ban az új „élelmiszerekről, gyógyszerekről és kozmetikumokról” szóló törvény (Federal Food, Drug and Cosmetic Act) megalkotásával szabályozói hatásköre kibővült, azóta ez a szerv az Egyesült Államok legbefolyásosabb ellenőrző hatósága. Feladata az élelmiszerek, étrend-kiegészítők, dohánytermékek, vényköteles és OTC gyógyszerek, oltóanyagok, biotechnológiai szerek és vérkészítmények, orvostechnikai eszközök, kozmetikumok, állati eredetű élelmiszerek és takarmányok, valamint az állatgyógyászati készítmények felügyelete, engedélyezése. Ma a világ legszigorúbb minőségi rendszerével az FDA rendelkezik.

### Az FDA legfőbb hivatalai és központjai:

- Office of the Commissioner
- Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
- Center for Devices and Radiological Health (CDRH)
- Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
- Center for Food Safety and Applied Nutrition
- Center for Tobacco Products
- Center for Veterinary Medicine
- National Center for Toxicological Research
- Office of Regulatory Affairs
- Centers of Excellence in Regulatory Science and Innovation (CERSI)

Az Egyesült Államokban engedélyezésre kerülő gyógyszerkészítmények minőségének ellenőrzésére bevezetett CMC útmutatók (Pharmaceutical Quality/Chemistry, Manufacturing, and Controls) egy részét elavultságuk miatt visszavont az FDA

Gyógyszerértékelő Központja (CDER). A minőség-ellenőrző vizsgálatok jelentős része – köztük a stabilitásvizsgálatok is – a vonatkozó harmonizált ICH ajánlásokat követi.

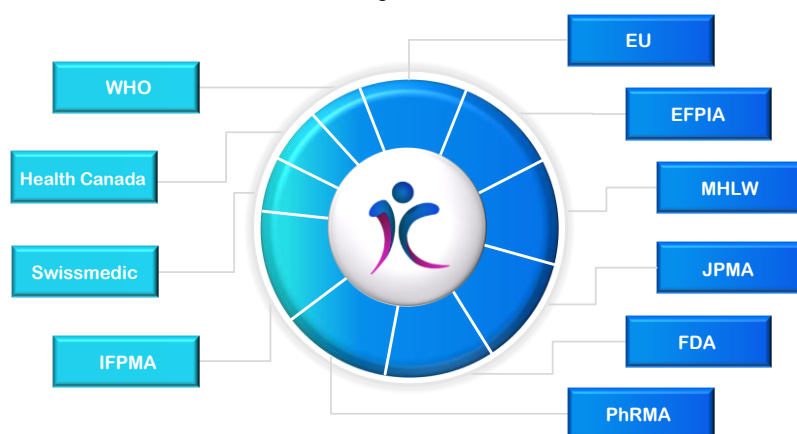
A harmonizációs folyamat elindulása óta a legnagyobb körben elfogadott és alkalmazott ajánlásokat az ICH irányelveinek gyűjteménye (ICH guidelines) képviseli.

### Az ICH szervezeti felépítése

Az ICH Irányító Bizottsága (ICH Steering Committee) hat *Rendes* és három *Megfigyelő* taggal rendelkezik. A *Rendes* tagok az ICH alapító tagjai, az Európai Unió, Japán és az Egyesült Államok gyógyszerészeti hatóságai, továbbá gyógyszeripari vállalatok szakmai szervezetei, úgy mint: EMA (European Medicines Agency), EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan), JPMA (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association), FDA (US Food and Drug Administration) és PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America). A *Megfigyelő* tagokat a WHO (World Health Organization), a Swissmedic és a Health Canada képviseli. A *Megfigyelő* tagok fontos szerepet játszanak az ICH régiók és ICH-n kívüli régiók közötti kapcsolat fenntartásában. Az ICH megalakulása óta a *Megfigyelő* tagok jóvoltából számos ICH-n kívüli régióval jött létre együttműködés (ICH Global Cooperation Group), aminek eredményeként a harmonizált irányelvek jóval szélesebb körben kerülnek alkalmazásra.

Az ICH Irányító Bizottságának munkájában jelentős szerepet tölt be az IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations), amely a vezető nemzeti gyógyszervállalatok és az ICH-n kívüli fejlett és fejlődő országok gyógyszeripari vállalatai közötti együttműködést segít megteremteni. Az IFPMA legfontosabb feladata a közegészségügy javulásának előmozdítása. Tagjai között szerepelnek biotechnológiai és vakcina gyártó cégek, felügyelete alatt került kifejlesztésre a MedDRA, az első nemzetközileg elfogadott orvosi terminológia szótár. A MedDRA terminológia a gyógyszerfejlesztés összes fázisára vonatkozik (az állati toxikológiát kivéve).

**X-2. ábra:** Az ICH szervezeti felépítése.



### Az ICH stabilitási irányelveinek főbb aspektusai

Az ICH a harmonizált előírásokat négy fő tématerületre osztja: (1) *Quality* - Minőség, (2) *Safety* - Biztonságosság, (3) *Efficacy* - Hatékonyság és (4) *Multidisciplinary* - Multidiszciplináris témakörök. A stabilitásvizsgálatokra vonatkozó irányelvek a Quality témakörön belül kerülnek részletes leírásra (X-3. ábra). Az irányelvek kitérnek többek között az új gyógyszerhatóanyagok és gyógyszertermékek stabilitásának kérdéseire, új adagolási formákkal, biológiai készítményekkel szemben támasztott követelményekre, klimatikus szempontokra illetve a stabilitásvizsgálatok eredményeinek kiértékelésére is.

#### X-1. táblázat: Az ICH minőséggel kapcsolatos témakörei

Q1A(R2)	Stability Testing of New Drug Substances and Products
Q1B	Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products
Q1C	Stability Testing for New Dosage Forms
Q1D	Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products
Q1E	Evaluation of Stability Data
Q1F	Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV*
Q2(R1)	Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology
Q3A(R2)	Impurities in New Drug Substances
Q3B(R2)	Impurities in New Drug Products
Q3C(R5)	Impurities: Guideline for Residual Solvents
Q3D	Guideline for Elemental Impurities
Q4	Pharmacopoeias
Q4A	Pharmacopoeial Harmonization
Q4B	Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
Q5A(R1)	Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin
Q5B	Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products
Q5C	Stability Testing of Biotechnological/Biological Products
Q5D	Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products
Q5E	Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process
Q6A	Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and Products: Chemical Substances



Q6B	Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products
Q7	Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
Q8(R2)	Pharmaceutical Development
Q9	Quality Risk Management
Q10	Pharmaceutical Quality System
Q11	Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)
Q12	Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management**

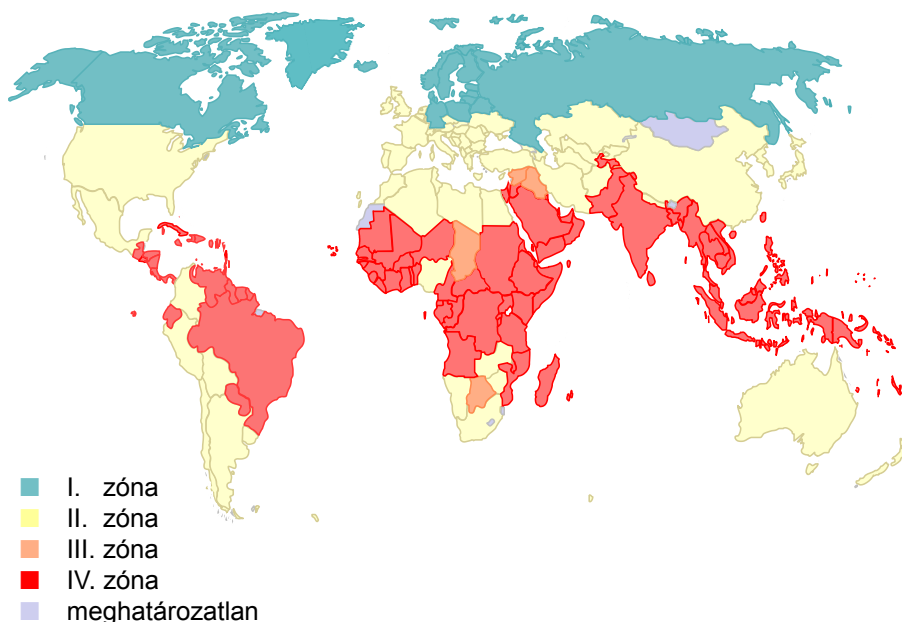
\* - Visszavonva. A témával kapcsolatos szabályozást a WHO Technical Report Series, No. 953, 2009 tartalmazza.

\*\* - A szabályozás kidolgozás alatt van. Kiadását 2017-re tervezik. Az alapkonceptiót rögzítő *concept paper* már rendelkezésre áll.

### X.3. Klímazónák

A gyógyszerkészítmények megfelelő minősége nagymértékben függ a tárolási, szállítási, csomagolási feltételektől, külső környezeti tényezőktől (pl.: fény, nedvesség, hőmérséklet). A termék hatása/ártalmatlansága szempontjából lényeges és változásra hajlamos jellemzőket (pl.: küllem, hatóanyag-tartalom, bomlástermékek, mikrobiológia, stb.) az ICH előírásainak megfelelően stabilitásjelző módszerekkel kell követni. A stabilitásjelző módszerek vizsgálati körülményeinek beállításában fontos szerepet játszott az egyes régiók *klímazónákba* való besorolása, amely csökkentette az elvégzendő stabilitásvizsgálati elrendezések számát. Európa, Japán és az Egyesült Államok megközelítőleg azonos éghajlati adottságokkal rendelkeznek, ezért az elvégzett vizsgálatok kölcsönösen megfeleltethetők egymásnak. Az ICH-n kívüli régiók azonban hőmérsékleti és páratartalmabeli jellemzőiket tekintve nagy változatosságot mutatnak. Stabilitásvizsgálati szempontból négy klímazóna különíthető el, léteznek azonban olyan országok is, melyek klímazóna szerinti besorolása nincs meghatározva (X-3. ábra). A klímazónák bevezetését az átlagos kinetikus hőmérséklet alapján Wolfgang Grimm javasolta 1986-ban, felosztásuk a hőmérséklet és a relatív páratartalom szerint történik (X-2. táblázat).

**X-3. ábra:** Klímazónák.



**X-2. táblázat:** A Wolfgang Grimm által javasolt általános stabilitásvizsgálati körülmények.

klímazóna	meghatározás	tárolási körülmények	
		hőmérséklet	relatív páratartalom
I.	mérsékelt égövi	21 °C	45%
II.	szubtrópusi és mediterrán	25 °C	60%
III.	forró és száraz	30 °C	35%
IV.	forró és párás (trópusi)	30 °C	70%

A gyógyszerhatóanyagok és gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálata definiált környezeti paraméterek mellett történik. A vizsgálati körülmények modellezése *klímakamrák* segítségével valósul meg. A klímakamrák környezet-szimulációs tesztberendezések, melyek képesek a hőmérsékletet illetve a relatív nedvességtartalmat az ICH által megkövetelt szűk tartományban tartani belső térfogatuk minden pontján a teljes stabilitási vizsgálat időtartalma alatt, így lehetővé teszik a hatóanyagok, ömlesztett gyógyszer-készítmények, illetve csomagolásban lévő gyógyszer-készítmények ICH irányelveknek megfelelő vizsgálatát.

Egy teljes stabilitásvizsgálati terv különböző típusú formális vizsgálatokat foglal magába: *gyorsított (accelerated stability)*, *közbenső (intermediate stability)* és *hosszúlejáratú (long-term stability)* stabilitásvizsgálatokat.

A *gyorsított* stabilitásvizsgálatok célja a gyógyszerben végbemenő fizikai-kémiai változások felgyorsítása, melyet magasabb hőmérsékletű és/vagy páratartalmú

körülmények között való tárolással idéznek elő. Az így nyert információ révén már néhány hónap alatt előre jelezhetővé válnak azok a fizikai-kémiai változások, amelyekre a hosszúlejárati stabilitásvizsgálatok során csak jóval később derül fény; továbbá lehetőség nyílik a nem megfelelő szállítás vagy tárolás következtében fellépő rövidtávú, szélsőséges környezeti hatások modellezésére is.

A *hosszúlejárati* stabilitásvizsgálat célja azoknak a fizikai-kémiai változásoknak a modellezése, melyek a gyógyszer számára optimális környezeti paraméterek közötti tárolás során mennek végbe. Az így kapott adatok közvetlenül felhasználhatók az adott gyógyszerhatóanyag *újravizsgálati idejének*, illetve a gyógyszerkészítmény *lejárati idejének* becslésére. A hatóanyag és a gyógyszerkészítmény stabilitásvizsgálatai a törzskönyvi dokumentációban kiemelt helyet foglal el.

## **XI Stabilitásjelző vizsgálati módszerek és validálásuk**

### **XI.1 Stabilitásjelző vizsgálati módszerek**

A gyógyszerhatóanyagok és gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálati protokolljai a formális vizsgálatokon túl úgynevezett *forszírozott stabilitásvizsgálatok* (*stress testing*) elvégzését is előírják. A forszírozott stabilitásvizsgálatok egyik fontos célja olyan analitikai módszerek kidolgozása, amelyek alkalmasak a bomlási folyamatok szelektív követésére. Ezen vizsgálatok során – összehasonlítva a gyorsított és hosszúlejáratú (formális) stabilitásvizsgálatokkal – a hőmérséklet és a relatív páratartalom mellett a fény, a pH és az oxidatív körülmények hatóanyagra kifejtett hatásait is tanulmányozni kell. Az egyes gyógyszervegyületek fizikai-kémiai tulajdonságaik különbözőségénél fogva eltérő kondíciók között készíthetők bomlásra; így univerzálisan alkalmazható forszírozott stabilitásvizsgálati protokollt egy irányelv gyűjtemény sem tesz közzé. Létező hatóanyagok esetében a nemzeti gyógyszerkönyvek monográfiái tartalmazzák a leggyakoribb bomlástermékek vizsgálatára vonatkozó előíratot, új hatóanyagok bevezetésekor azonban a szakemberek számára meglehetősen nagy kihívást jelent a forszírozott stabilitásvizsgálatok optimális körülményeinek megtervezése. Például, egy adott vegyületben előforduló funkciós csoportok tanulmányozása révén megjósolható az adott vegyület viszonylagos reakciókészsége – savra, lúgra való érzékenysége, oxidációra való hajlama, stb. (VIII-1. ábra).

Bár a gyógyszerhatóanyagok és gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálataira vonatkozó útmutatók közül a legnagyobb körben elfogadott és alkalmazott ajánlásokat az ICH irányelveinek gyűjteménye képviseli, egy ICH irányelv sem definiálja egészen pontosan a *stabilitásjelző vizsgálati módszerek* fogalmát.

Az FDA útmutatója szerint (Guidance for Industry, Analytical Procedures and Methods Validation, 2000) a *stabilitásjelző módszerek* validált analitikai eljárások, melyek segítségével a hatóanyag/gyógyszerkészítmény fizikai, kémiai és mikrobiológiai tulajdonságaiban bekövetkező változások nyomon követhetők. E módszerek lehetővé teszik a hatóanyagok, a bomlástermékek, a segédanyagok vagy más potenciális szennyezők egymás jelenlétében való kimutatását és kvantitatív meghatározását. Az ICH és az FDA irányelvei egyaránt rendelkeznek arról, hogy a stabilitásvizsgálatok során keletkező minták analízisét *validált* analitikai módszerekkel kell elvégezni.

Optimális stabilitásjelző vizsgálati módszerek fejlesztése során az alábbi szisztematikus megközelítés alkalmazása a leginkább célravezető:

- Információgyűjtés - a hatóanyag fizikai-kémiai tulajdonságainak megismerése
- Forszírozott stabilitásvizsgálatok optimális körülményeinek megtervezése
- Hatóanyagok és bomlástermékek elválasztására alkalmas módszerek fejlesztése és optimalizálása
- A gyógyszerhatóanyag várható bomlási útvonalának felderítése
- Bomlástermékek izolálása
- Bomlástermékek azonosítása és jellemzése
- A vizsgálati módszerek validálása

## XI.2 Stabilitásjelző vizsgálati módszerek validálása

Egy gyógyszerkészítmény engedélyeztetéséhez meg kell fogalmazni a gyógyszerfejlesztés során alkalmazott analitikai módszerek követelményeit, rendszerezett vizsgálatok segítségével kell bizonyítani azt, hogy az elvégzett eljárások megfelelő eredményeket szolgáltatnak. Azt a tevékenységet, amely magába foglalja a módszerek részletes, teljes körű leírását, a vizsgált analitikai paraméterek (teljesítményjellemzők) meghatározását és a kapott adatok statisztikai értékelését, *validálásnak* nevezzük. A gyógyszerhatóanyagok azonosítására (1), tartalmi meghatározására (2), a lehetséges szennyezők kimutatására és mennyiségi meghatározására (3), továbbá a gyógyszerkészítményben jelenlévő segédanyagok és az idővel megjelenő bomlástermékek kvantitatív meghatározására (4) használt módszerek validálásáról az ICH Q2(R1) fejezete („Validation of Analytical Procedures: Text and methodology”) rendelkezik. Az említett irányelvben rögzítve vannak a módszer megfelelőségének igazolásához szükséges *validálási teljesítményjellemzők* is. A gyógyszerhatóanyagok azonosítása során a vizsgálati mintát referencia standarddal vetik össze, leggyakrabban UV-spektrum, kromatográfiás sajátságok illetve kémiai reaktivitás tekintetében. A lehetséges szennyezők kimutatására illetve a szennyezettség mértékének megadására határérték vizsgálatok vagy kvantitatív módszerek alkalmazhatók, azonban az egyes vizsgálat típusok különböző validálási teljesítményjellemzők megadását teszik indokolttá.

### **Validálási teljesítményjellemzők:**

- Torzítatlanság
- Pontosság: ismételhetőség és reprodukálhatóság
- Specifikusság
- Kimutatási határ
- Meghatározási határ
- Linearitás
- Meghatározási tartomány
- Robosztusság
- Rendszeralkalmasság vizsgálata

**XI-1. táblázat:** Validálási teljesítményjellemzők áttekintése.

Vizsgálandó teljesítményjellemző	Azonossági vizsgálat	Szennyezés vizsgálat		Tartalmi meghatározás
		mennyiségi meghatározás	határérték meghatározás	
Torzítatlanság	–	+	–	+
Pontosság				
Ismételhetőség	–	+	–	+
Napok közötti pontosság	–	+	–	+
Specifikusság	+	+	+	+
Kimutatási határ	–		+	–
Meghatározási határ	–	+	–	–
Linearitás	–	+	–	+
Meghatározási tartomány	–	+	–	+

– rendszerint nem értékelendő

+ rendszerint értékelendő

**Torzítatlanság (Accuracy):** Megmutatja, hogy az alkalmazott eljárás során nyert eredmények mennyire térnek el a valódi értéktől (pl.: egy elfogadott referenciaértéktől vagy irodalmi adattól). Egy módszer torzítatlansága annál kisebb, minél kisebb a várható és a valódi érték közti különbség. Torzítást okozhat pl.: a vizsgálati körülmények helytelen megválasztása, az eredmények helytelen értékelése, vagy egy nem megfelelően működő műszer. A torzítás a párhuzamos méréseket azonos irányban és hasonló mértékben befolyásolja, ezért közvetlenül nem ismerhető fel a mérési eredményekből, és nem csökkenthető a vizsgálatok számának növelésével.

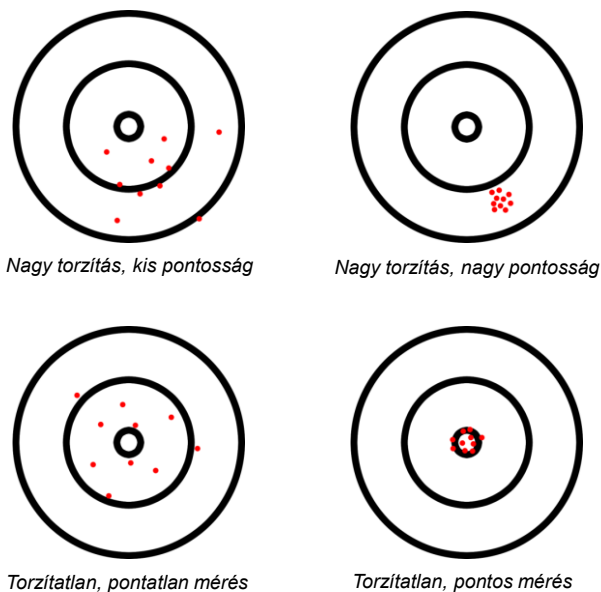
**Pontosság (Precision):** A mérési eredmények átlagtól való eltérését fejezi ki, a mérés véletlenszerű változásait jellemzi. Mértékének megállapítására a szórás számítását alkalmazzák, melyet leggyakrabban a mérés százalékos relatív hibájaként (RSD%) adnak meg. A pontosság a párhuzamosan elvégzett mérések számával növelhető.

Attól függően, hogy egy módszer pontosságát rövid vagy hosszabb időintervallumon belül, ugyanazon vagy eltérő mérőhelyeken egy vagy több vizsgáló bevonásával kívánunk jellemezni, különböző fogalmak definiálhatók.

- a. Ismételhetőség (Repeatability):** Azonos körülmények között, rövid időintervallumon belül elvégzett mérések szórásával jellemezhető. Mérések közötti pontosságnak is nevezik. Pl.: ugyanazon laborban ugyanazon műszert használva ugyanazon vizsgáló párhuzamos méréseket végez.
- b. Napok közötti pontosság (Intermediate precision):** Hasonló körülmények között, rövid időintervallumon belül (de különböző napokon) elvégzett mérések szórásával jellemezhető. Pl.: ugyanazon laborban, de nem ugyanazt a műszert használva egy másik vizsgáló méréseket végez.
- c. Reprodukálhatóság (Reproducibility):** Egy előre rögzített protokoll alapján különböző mérőhelyeken különböző vizsgálók bevonásával, hosszabb időintervallumon belül, az utasításban meghatározott paraméterek mellett valósítanak meg.

A pontosság vizsgálatával ellenőrizhetővé válik a különböző napokon elvégzett mérések eredményeinek véletlenszerű változása, pl.: egy új bemérésből készült új standard oldat alkalmazása, vagy egy friss műszerindítás mennyire befolyásolja a kapott adatokat az előző napokon mért eredményekhez képest. Továbbá felmérhetővé válik, hogy különböző laboratóriumok ugyanazon protokoll szerint elvégzett mérései között mekkora különbségekkel kell számolni.

**XI-1. ábra:** A torzítatlanság és pontosság összehasonlítása.



**Specifikusság (Specificity):** A meghatározandó komponensek (pl.: egy forszírozott stabilitásvizsgálatot követően a hatóanyag és keletkezett bomlástermékeinek) egymás jelenlétében történő elválasztására való alkalmasság jellemzője. Vizsgálatához hozzátartozik az elválasztott komponensek válaszfaktorainak meghatározása és a csúcstisztasági vizsgálatok elvégzése is, pl.: nagyhatékonyságú folyadékkromatográfias (HPLC) módszer alkalmazása esetén a relatív retenció ( $r$ ), a csúcspontok elválasztása ( $R_s$ ) és a szelektivitás ( $\alpha$ ) megadása.

**Kimutatási határ (Limit of detection, LOD):** A vizsgálandó anyag azon legkisebb koncentrációja, amelyet az adott módszerrel már megbízhatóan detektálni lehet, azaz amely koncentráció esetén a vizsgálni kívánt anyagtól származó válaszjel egyértelműen megkülönböztethető a zajtól.

Nem-műszeres módszer alkalmazása esetén meghatározása *vizuális kiértékelés*en alapul. A vizuális kiértékelés alapja egy, a detektálandó anyagot ismert koncentrációban tartalmazó mintaoldat elkészítése, amely összehasonlító oldat szerepét tölti be. Az összehasonlító oldat a kimutatandó anyagot abban a lehető legkisebb koncentrációban tartalmazza, amely koncentráció kétséget kizáróan láthatóvá tehető.

Műszeres módszerek alkalmazása esetén a kimutatási határ megadása a *jel/zaj viszonyon alapulva*, vagy a *kimutatandó anyagtól eredő válaszjel és a kalibrációs egyenes meredekségének szórása alapján* történik. A kimutatási határ értéke a *jel/zaj*

viszonyt alapul véve definíciószerűen az alapvonalzaj háromszorosának (esetleg kétszeresének) megfelelő magasságú jelhez tartozó koncentrációt jelöl; a szórásszámítást felhasználva pedig az alábbi matematikai összefüggés segítségével kalkulálható:

$$LOD = \frac{3,3\sigma}{S}$$

ahol

- $\sigma$ : az adott válaszjel szórása
- S: a kalibrációs egyenes meredeksége

**Meghatározási határ (Limit of quantification, LOQ):** Az *alsó meghatározási határ* (*lower limit of quantification, LLOQ*) a vizsgálandó anyag azon legkisebb koncentrációját jelenti, amely az adott módszer segítségével megfelelő pontossággal és torzítatlansággal meghatározható. Egy validálási eljárás során egy adott komponens *felső meghatározási határa* (*upper limit of quantification, ULOQ*) is definiálható, amely az adott módszer segítségével megfelelő pontossággal és torzítatlansággal megadható legnagyobb koncentrációt jelöli.

Nem-műszeres módszer alkalmazása esetén a meghatározási határ megadása *vizuális kiértékelésen* alapul. Az alsó meghatározási határ megadása esetén a vizuális kiértékelés alapja egy, a meghatározandó anyagot ismert koncentrációban tartalmazó mintaoldat elkészítése. A mintaoldat a meghatározandó anyagot abban a lehető legkisebb koncentrációban tartalmazza, amely az adott módszer segítségével megfelelő pontossággal és torzítatlansággal meghatározható.

Műszeres módszerek alkalmazása esetén a kimutatási határ megadása a *jel/zaj viszonyon alapulva*, vagy a *meghatározandó anyagtól eredő válaszjel és a kalibrációs egyenes meredekségének szórása alapján* történik.

Az alsó meghatározási határ értéke a jel/zaj viszonyt alapul véve definíciószerűen az alapvonalzaj tízszeresének megfelelő magasságú jelhez tartozó koncentrációt jelöl; a szórásszámítást felhasználva pedig az alábbi matematikai összefüggés segítségével adható meg:

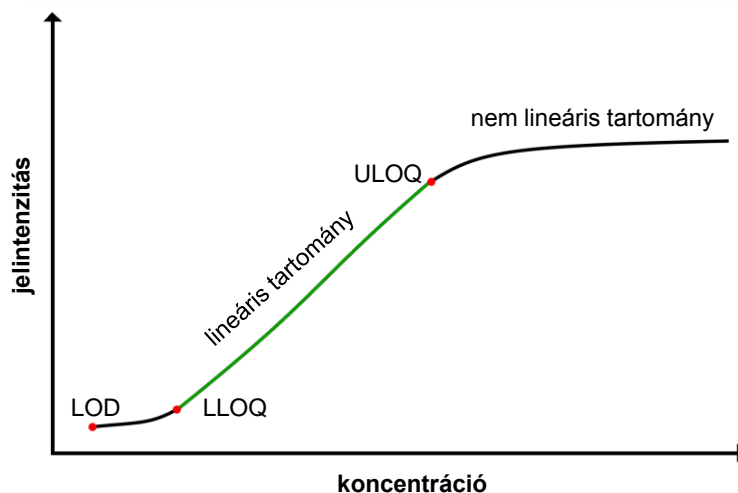
$$LOD = \frac{10\sigma}{S}$$

ahol

- $\sigma$ : az adott válaszjel szórása
- S: a kalibrációs egyenes meredeksége

**Linearitás (Linearity):** Egy módszer linearitása olyan tartományt jelöl, amelyen belül a mérendő anyag koncentrációja és az anyagtól eredő válaszjel intenzitása (az alkalmazott műszer detektorjelétől függően pl.: abszorbancia, fluoreszcencia, vezetőképesség, tömeg/töltés, stb.) között egyenes arányosság áll fenn. A lineáris tartományt kalibráló oldatsorozat segítségével határozzák meg.



**XI-2. ábra:** A vizsgálandó anyag koncentrációival összefüggő teljesítményjellemzők.

**Meghatározási tartomány (Range):** Azt a koncentráció-tartományt jelöli, melyen belül az eljárás pontos és torzítatlan eredményeket szolgáltat. Megegyezhet a lineáris tartománnyal, ilyenkor szélső értékeit az alsó és felső meghatározási határ jelentik. Megválasztását befolyásolhatja a gyógyszerkészítmény adagolási formája (pl.: inhalációs adagolás esetén nagyobb szórás várható az egyes adagok hatóanyag-tartalma között), a hatóanyag-felszabadulás programozottsága (pl.: nyújtott hatóanyag-leadású rendszer esetén a felszabadult hatóanyag mennyiségének időben való vizsgálata), a keletkező bomlástermékek vagy potenciális szennyezők toxicitása (pl.: toxikus bomlástermék esetén igen kicsi koncentrációk meghatározása is nagy jelentőséggel bírhat), vagy az alkalmazott visszanyerési vizsgálat hatásfoka (pl.: 50%-os visszanyerést követő tartalmi meghatározás esetén eleve csak a várható koncentráció 50%-a határozható meg). A meghatározási tartomány szélső értékeit leggyakrabban a várható koncentráció  $\pm 20\%$ -ának választják meg.

**Robosztusság (Robustness):** Az analitikai módszer körülményeinek rugalmasságát, zavartűrését jellemzi, a mérési körülmények szándékos megváltoztatásának hatására kialakuló következmények megfigyelésén alapul, pl.: a hőmérséklet növekedésének hatására megváltozhat a kromatográfiás retenció ideje.

**Rendszer-alkalmassági vizsgálat (System suitability testing):** Egy új módszer validálása során célszerű felállítani a rendszer-alkalmassági vizsgálat követelményeit. A napi rutin mérések során ellenőrizni kell, hogy a rendszer teljesíti-e ezeket a validálás során meghatározott követelményeket. Sok vizsgálati leírat a mérési sorozat elején rendszer-alkalmassági minta mérését írja elő. Ha ez megfelel a rendszer-alkalmassági követelményeknek, a vizsgálat sorozat indítható. Ha nem, akkor az analitikusnak, meg kell keresnie a hiba okát, és csak ennek elhárítása után végezhet valid méréseket. Tipikus rendszer-alkalmassági követelmény például kromatográfiás vizsgálatok esetén a relatív retenció, az elméleti tányérszám vagy a szimmetria faktor meghatározott határértékeknek való megfelelése. Stabilitási vizsgálatok esetén célszerű lehet olyan rendszer-alkalmassági minta beiktatása, ami segít eldönteni, hogy a rendszer alkalmas-e egy kritikus bomlástermék esetleges jelenlétének a kimutatására. Ilyenkor az adott bomlásterméket alacsony koncentrációban a teszt oldathoz adva, megállapíthatjuk, hogy

a kérdéses bomlástermék a rendszer-alkalmassági követelményeknek megfelelően elválik-e az egyéb csúcsoktól, illetve, hogy megfelelően detektálható vagy kvantifikálható-e.

Az ICH Q2(R1) bizonyos esetekben előírja az alkalmazott analitikai módszerek újraprofilálásának szükségességét:

- a gyógyszerhatóanyag előállításának változtatása esetén
- a gyógyszerkészítmény összetételének megváltoztatása esetén
- az alkalmazott analitikai módszerek körülményeinek módosítása esetén.

## **XII Gyógyszerhatóanyagok és gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálata**

Az új gyógyszerhatóanyagok és gyógyszerkészítmények stabilitásvizgálatára vonatkozó irányelveket az ICH Q1A(R2) fejezete („Stability Testing of New Drug Substances and Products”) foglalja össze. Az irányelvek kitérnek a vizsgálati minták tárolási körülményeire, a vizsgálatok gyakoriságára, a vizsgálandó gyártási tételek kiválasztásának szabályaira, a csomagolórendszerek vizsgálatára, a kapott vizsgálati eredmények elfogadási kritériumaira is. A III. és IV. klímazónák területén (sivatagi és trópusi országok) a magasabb hőmérséklet és a magas relatív páratartalom miatt néhány vizsgálati megfontolás (pl.: a szobahőmérsékleten való tároláshoz tartozó hosszúlejáratú stabilitásvizsgálatok körülményei, vagy az alkalmazandó csomagolórendszerek kérdése) kiegészítést igényel. (Ezen kiegészítéseket a WHO Technical Report Series, No. 953, 2009 kiadványa tartalmazza.)

### **XII.1 Új gyógyszerhatóanyagok stabilitásvizsgálata**

#### **XII.1.1 Forszírozott stabilitási vizsgálatok szempontjai**

A forszírozott stabilitásvizsgálatok célja:

- meghatározni, hogy milyen környezeti hatásokra érzékeny a hatóanyag
- feltérképezni a bomlási utakat
- felderíteni a bomlástermékeket, meghatározni a szerkezetüket, elegendő mennyiséget izolálni belük, hogy később referencia standardként vagy toxikológiai vizsgálatokban lehessen használni
- szelektív és érzékeny (stabilitásjelző) analitikai módszerek kidolgozása

A vizsgálatokhoz elegendő egy gyártási tétel felhasználása. A vizsgálati elrendezéseket úgy kell megtervezni, hogy a kapott eredmények alapján tanulmányozni lehessen a hőmérséklet és a relatív páratartalom változásának hatóanyagra kifejtett hatásait, továbbá a fény, a pH és az oxidatív körülmények hatására bekövetkező bomlási folyamatokat. A fény hatásának vizsgálati körülményeit az ICH Q1B fejezete („Photostability testing of New Drug Substances and Drug Products”) ismerteti. Ennek részleteit lásd fentebb, a VI. fejezetben.

Az utóbbi években több tudományos közlemény szerzője tett javaslatot egy olyan osztályozási rendszer alkalmazására, amely a hatóanyagokat stabilitásuk alapján hat csoportba sorolja:

**XIII-11. táblázat:** A hatóanyagok stabilitási kategóriái.

hatóanyag csoport	hatóanyag stabilitás
I.	rendkívül instabil
II.	nagyon instabil
III.	instabil
IV.	stabil
V.	nagyon stabil
VI.	rendkívül stabil

**Formázott:** Betűtípus: Félkövér, Nincs nyelvhelyesség-ellenőrzés

Az egyes hatóanyag csoportokhoz tartozó forszírozott stabilitásvizsgálati körülmények pontosan definiáltak, példaként a XII-2. és a XII-3. táblázat szemlélteti a különböző stabilitási kategóriákba sorolható hatóanyagok savas illetve lúgos hidrolízisének, valamint oxidatív bomlásának javasolt vizsgálati körülményeit.

**XIII-22. táblázat:** Savas/lúgos hidrolízis vizsgálatának javasolt körülményei.

Stabilitási kategória	Koncentráció (HCl/NaOH)	Expozíciós idő	Hőmérséklet	Bomlás mértéke
rendkívül stabil	5 N	2 nap	*refluxáltatva	egyáltalán nem bomlik
nagyon stabil	2 N	1 nap	*refluxáltatva	megfelelő mértékben bomlik
stabil	1 N	12 óra	*refluxáltatva	megfelelő mértékben bomlik
instabil	0,1 N	8 óra	*refluxáltatva	megfelelő mértékben bomlik
nagyon instabil	0,01 N	8 óra	40 °C	megfelelő mértékben bomlik
rendkívül instabil	0,01 N	2 óra	25 °C	megfelelő mértékben bomlik

**Formázott:** Betűtípus: Félkövér, Nincs nyelvhelyesség-ellenőrzés

\*refluxáltatva: visszafolyató hűtő alatt forralva

**XIII-33. táblázat:** Oxidatív bomlás vizsgálatának javasolt körülményei.

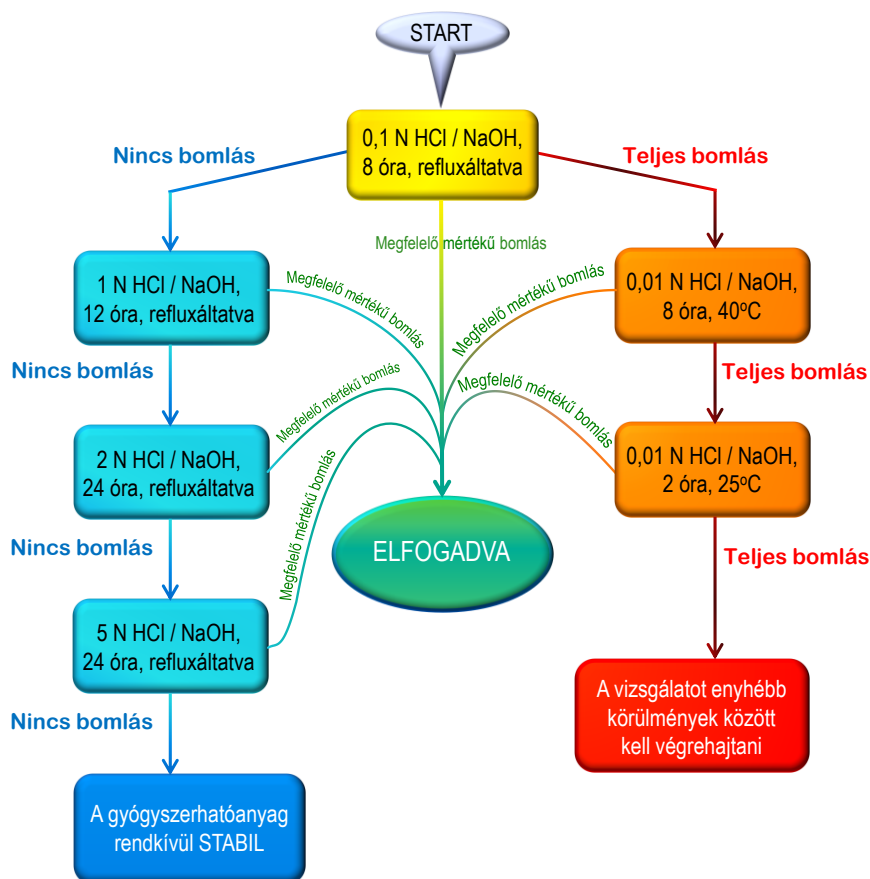
Stabilitási kategória	Koncentráció (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	Expozíciós idő	Hőmérséklet	Bomlás mértéke
rendkívül stabil	30 %	2 nap	szobahőmérséklet	egyáltalán nem bomlik
nagyon stabil	10 %	1 nap	szobahőmérséklet	megfelelő mértékben bomlik
stabil	3 %	1 nap	szobahőmérséklet	megfelelő mértékben bomlik
instabil	3 %	6 óra	szobahőmérséklet	megfelelő mértékben bomlik
nagyon instabil	1 %	3 óra	szobahőmérséklet	megfelelő mértékben bomlik
rendkívül instabil	1 %	0,5 óra	szobahőmérséklet	megfelelő mértékben bomlik

**Formázott:** Betűtípus: Félkövér, Nincs nyelvhelyesség-ellenőrzés

A stabilitásvizsgálatok elindításakor a kezdeti vizsgálati körülmények hatásának több kimenete lehet. Előfordulhat, hogy az alkalmazott kondíciók a hatóanyag stabilitásához mérten túlságosan enyhének bizonyulnak, nem eredményeznek bomlást, míg egy rendkívül instabil hatóanyag esetén ugyanezen körülmények hatására teljes bomlás következik be. Egy optimalizált forszírozott vizsgálat a hatóanyag elfogadható mértékű bomlását idézi elő, ezzel lehetővé teszi a hatóanyag és bomlástermékei egymás mellett való vizsgálatát. A kitűzött cél általában 5-20% bomlást előidézni a hatóanyagban. Ennél nagyobb mértékű bomlás esetén valószínű, hogy az egyes bomlásterméket tovább bomlanak, az elsődleges bomlástermékek akár el is tűnhetnek és a normál körülmények között tárolt hatóanyag szempontjából irreleváns termékeket

kapunk. Az egyes kísérleti elrendezések közben nyert tapasztalatok alapján folyamatábra szerkeszthető (XII-1. ábra), amely segít áttekinteni és értékelni a forszírozott stabilitásvizsgálatok eredményeit.

**XIII-1. ábra:** Egy új hatóanyag hidrolitikus bomlásának vizsgálata savas és lúgos körülmények között forszírozott stabilitásvizsgálat során.



### XII.1.2 Az eltarthatóság meghatározását célzó stabilitási vizsgálatok

A törzskönyvi beadványban a hatóanyag előírt tárolási körülményeit és eltarthatóságát meg kell határozni. Az eltarthatóság kétféleképpen közelíthető meg; lejáratí vagy újravizsgálati időt lehet – megfelelő stabilitási vizsgálatok alapján – megadni. Ha lejáratí időt adunk meg, a hatóanyag a lejáratí időt elérve gyógyszerkészítmény gyártására nem használható. Ezt a megoldást általában az erősen bomlékony hatóanyagok esetén választják a gyógyszergyártók. Gyakoribb, hogy a hatóanyag a megfelelő csomagolásban az előírt tárolási körülmények között nem, vagy alig bomlik. Ilyenkor újravizsgálati idő definiálására van lehetőség. Ha egy hatóanyag elérte az újravizsgálati idejét, csak akkor használható gyógyszerkészítmény gyártására,

ha teljes minőség-ellenőrző vizsgálat alapján megfelelőnek találták. Ez esetben a hatóanyagot a minőség-ellenőrző vizsgálat után közvetlenül fel kell használni. Megjegyezzük, hogy gyógyszerkészítmények esetén csak lejárati idő adható.

#### XII.1.2.1 A vizsgálandó sarzsok kiválasztása

Az ICH rendelkezése szerint a hatóanyagok stabilitásvizsgálata során legalább három gyártási tétel teljes vizsgálatát kell elvégezni. A vizsgálandó sarzsok közül kettőnek legalább „pilot” (kisüzemi-félüzemi) léptékűnek kell lennie, a harmadik vizsgált tétel mérete kisebb is lehet. A stabilitásvizsgálatra elkülönített sarzsoknak azonos szintetikus eljárással, azonos gyártási technológiával kell készülniük, vizsgálatuk során olyan csomagolást kell használni, ami modellezi a hatóanyag csomagolását az ipari gyártás során.

#### XII.1.2.2 A vizsgálatok gyakorisága

A vizsgálati időpontok gyakoriságára vonatkozó előírások a hatóanyag tervezett *újrvizsgálati idejét* (lejárati idejét) veszik alapul. A vizsgálatok célja az adott hatóanyag bomlási folyamatának megfelelő nyomon követése. Azon hatóanyagok mintavételi időpontjainak gyakorisága, amelyek tervezett újrvizsgálati ideje legalább 12 hónap, a következőképpen alakul:

**XII-4. táblázat:** Gyógyszerhatóanyagok stabilitásvizsgálatának gyakorisága.

Vizsgálat típusa	Mintavételi időpontok gyakorisága
Hosszúlejáratú	az 1. évben 3 havonta, a 2. évben 6 havonta, ezután évente pl.: 0., 3., 6., 9., 12., 18., 24., 36. hónapokban
Gyorsított	legalább 6 hónapig legalább három időpontban (a kezdő és a végső pontban is) pl.: 0., 3., 6. hónapokban
Közbenső	legalább 12 hónapig legalább négy időpontban (a kezdő és a végső pontban is) pl.: 0., 6., 9., 12. hónapokban

Az ICH gyógyszerhatóanyagok közbenső stabilitásvizsgálatát akkor írja elő, ha a gyorsított vizsgálatok során szignifikáns változás következik be, pl.: a hatóanyag tartalom a kiindulási értékhez képest 5%-kal megváltozik, vagy ha bármely bomlástermék koncentrációja eléri vagy meghaladja az elfogadás határát. A hosszúlejáratú stabilitásvizsgálatokat minden esetben a tervezett újrvizsgálati idő eléréséig kell folytatni.

#### XII.1.2.3 Tárolási körülmények

A vizsgálandó hatóanyag stabilitásvizsgálatainak körülményeit a tervezett tárolási körülmények (pl.: szobahőmérsékleten, hűtőszekrényben vagy fagyaszttva tárolandó) határozzák meg (XII-5. táblázat).

**XII-5. táblázat:** Hatóanyagok stabilitásvizsgálatainak körülményei formális vizsgálatok során.

Stabilitásvizsgálat típusa	Stabilitásvizsgálati körülmények hőmérséklet (°C) és relatív páratartalom (%)	Stabilitásvizsgálat minimális hossza a törzskönyvi dosszié benyújtásakor
<b>Tervezett tárolás: szobahőmérsékleten</b>		
Hosszúlejáratú	25±2°C, 60±5% vagy 30±2°C, 65±5%	12 hónap
Gyorsított	40±2°C, 75±5%	6 hónap
Közbenső	30±2°C, 65±5%	6 hónap
<b>Tervezett tárolás: hűtőszekrényben</b>		
Hosszúlejáratú	5±3°C	12 hónap
Gyorsított	25±2°C, 60±5%	6 hónap
<b>Tervezett tárolás: fagyaszóban</b>		
Hosszúlejáratú	-20±5°C	12 hónap

A hosszúlejáratú vizsgálatok során, szobahőmérsékleten való tárolás esetén a gyártó eldöntheti, hogy a két alternatív vizsgálati körülmény közül (25±2°C, 60±5% vagy 30±2°C, 65±5%) melyiket választja. Amennyiben a magasabb hőmérsékletű és relatív páratartalmú kondíciók között történik meg a vizsgálat, közbenső stabilitásvizsgálat elvégzése nem szükséges. Hűtött tárolás esetén, abban az esetben, ha a gyorsított stabilitásvizsgálatok 3. és 6. hónapbeli mintavételeinek eredményeiben szignifikáns változás mutatkozik, az újvizsgálati idő meghatározása a hosszúlejáratú (azaz valós idejű) vizsgálatok eredményei alapján történik.

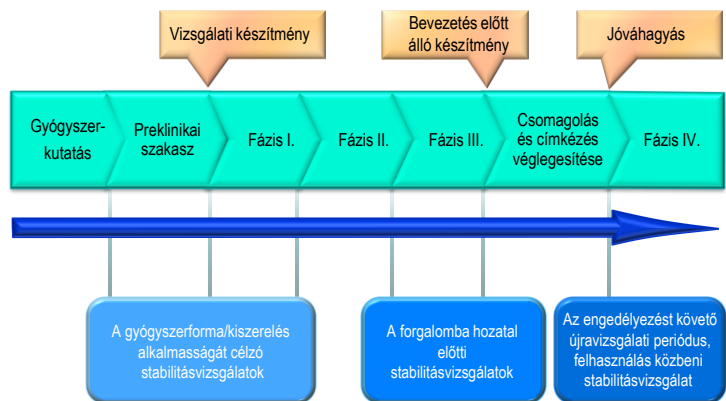
#### XII.1.2.4 Stabilitási kötelezettségvállalás

Az ICH Q1A(R2) szerint törzskönyvi dokumentáció beadható azelőtt, hogy a megcélzott újvizsgálati időt hosszútávú stabilitási vizsgálatok alapján a gyártó igazolta volna. Erre akkor van lehetőség, ha a már rendelkezésre álló hosszútávú és a befejezett gyorsított stabilitási vizsgálatok eredményei alátámasztják a hosszabb újvizsgálati időt. Ilyenkor a gyártó kötelezettséget vállal a stabilitási vizsgálatok folytatására az eredeti protokoll szerint és a hiányzó stabilitási eredmények benyújtására a gyógyszerügyi hatósághoz.

## XII.2 Új gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálata

Az ICH előírásainak megfelelően egy gyógyszerkészítmény stabilitását a gyógyszerfejlesztés teljes folyamata során, valamint az engedélyezést követően is vizsgálni kell. A fejlesztés különböző szakaszaiban elvégzett mérések célja más és más. A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatala előtti kezdeti stabilitásvizsgálatok a hatóanyag kémiai és fizikai instabilitásnak (pl.: polimorfizmus, aggregációra való hajlam, pH hatása), továbbá a segédanyagok kompatibilitásának felderítésére irányulnak. Később a lejáratú idő végéig érvényes minőségi specifikációk megadása, az engedélyezés utáni időszakra vonatkozó stabilitásvizsgálati terv elkészítése a legfőbb feladat (XII-2. ábra).

**XII-2. ábra:** Egy gyógyszeripari termék életciklusát végigkísérő stabilitásvizsgálatok.



### XII.2.1 A vizsgálandó sarzsok kiválasztása

Az ICH rendelkezése szerint a gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálata során legalább három gyártási tétel teljes vizsgálatát kell elvégezni. A vizsgálandó sarzsok közül kettőnek legalább „pilot” (kisüzemi-félüzemi) léptékűnek kell lennie, a harmadik vizsgált tétel mérete kisebb is lehet. Amennyiben lehetséges, a három gyártási tétel más hatóanyag sarzsából származzon. Ha nincs könnyített vizsgálati terv („bracketing and matrixing”), a stabilitásvizsgálatot minden hatáserősségre és kiszárlási formára el kell végezni. A vizsgálatok során a gyógyszerkészítmény ugyanazzal a csomagolással kell rendelkezzen, mint amilyen csomagolásban majd piacra kerül.

**Közrefogás és mátrixképzés** („bracketing and matrixing”): Elsősorban a gyógyszerkészítményekre vonatkozó könnyített vizsgálati elrendezéseket jelentenek, amelyek használatával csökkenthető az elvégzendő stabilitásvizsgálatok száma. A redukált vizsgálati terv alkalmazhatóságának hátterét az ICH Q1D fejezete foglalja össze, gyakorlati előnyeit a következő területeken kamatoztatják: kombinációs készítmények, több hatáserősségre fejlesztett készítmények, alternatív hatóanyagok, primer csomagolóanyagok különböző kiszárlási egységei.

A „bracketing” tervezés során a kísérlettervezési faktorok szélső értékeinek ellenőrzését végzik el minden előírt időpontban (XII-6. táblázat).

**XII-6. táblázat:** „Bracketing” tervezés gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálata során

Dóziserősség	50 mg			75 mg			100 mg			
Tétel (batch)	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9	
Kiszárlási egység	15 ml	x	x	x				x	x	x
	100 ml									
	150 ml	x	x	x				x	x	x

A „matrixing” tervezés során az összes kiválasztott faktort és azok kombinációit is megvizsgálják, de nem mindegyiket minden egyes időpontban (XII-7. táblázat).



Minél több faktor van bevonva a vizsgálatba, annál jobban csökkenthető az elvégzendő vizsgálatok száma. Kísérlettervezési faktorként szerepelhet a hatásereőség, a csomagolási méret, az összetétel, a töltetömeg, vagy a kiszerezési egység.

**XII-7. táblázat:** „Matrixing” tervezés gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálata során.

Mintavételi időpontok (hónapok)		0	3	6	9	12	18	24	36	
Hatásereőség	50 mg	B1	x	x		x	x		x	x
		B2	x	x		x	x	x		x
		B3	x		x		x	x		x
	75 mg	B1	x		x		x		x	x
		B2	x	x		x	x	x		x
		B3	x		x		x		x	x

B1-B3: vizsgált gyártási tételek

Bár a könnyített vizsgálati tervek csökkentik a stabilitási mérések számát, de a vizsgálati tervnek tudományosan igen megalapozottnak kell lennie. Ha az így nyert kevesebb adat alapján a gyártó nem tudja statisztikailag kellőképp alátámasztani a megcélzott lejárati időt, ezzel többet veszít, mint amit nyerhet a vizsgálatok számának csökkentésével. Ennek megfelelően, a gyógyszergyártók általában akkor alkalmaznak könnyített stabilitási vizsgálati tervet, ha a készítmény nagyon stabil és az alkalmazott analitikai módszerek pontossága és torzítatlansága nagyon jó.

### XII.2.2 A vizsgálatok gyakorisága

A vizsgálati időpontok gyakoriságára vonatkozó előírások a gyógyszerkészítmény tervezett lejárati idejét veszik alapul. Amennyiben a készítmény tervezett lejárati ideje legalább 12 hónap, a mintavételek gyakorisága a következőképpen alakul:

**XII-8. táblázat:** Gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának gyakorisága.

Vizsgálat típusa	Mintavételi időpontok gyakorisága
Hosszúlejárátú	az 1. évben 3 havonta, a 2. évben 6 havonta, ezután évente pl.: 0., 3., 6., 9., 12., 18., 24., 36. hónapokban
Gyorsított	legalább 6 hónapig legalább három időpontban (a kezdő és a végső pontban is) pl.: 0., 3., 6. hónapokban
Közbenső	legalább 12 hónapig legalább négy időpontban (a kezdő és a végső pontban is) pl.: 0., 6., 9., 12. hónapokban

Az ICH gyógyszerkészítmények esetében is közbenső stabilitásvizsgálatot ír elő, ha a gyorsított vizsgálatok során szignifikáns változás következik be. Szignifikáns változásnak számítanak a következők: 5%-os vagy annál nagyobb mértékű hatóanyag tartalom-vesztés illetve biológiai vagy immunológiai értékmérést követően a

hatékonyság nem megfelelő (1), bármely bomlástermék koncentrációja eléri vagy meghaladja az elfogadás határát (2), kioldódás vizsgálat esetében a 12 szemes vizsgálat nem teljesíti a követelményt (3), a pH-ra vonatkozó követelmény nem teljesül (4), a készítmény megjelenését érintő nem megfelelőségek (5). (Nem számít szignifikáns változásnak néhány olyan, a fizikai megjelenésben bekövetkező változás, amelyre az adott körülmények között számítani lehet, pl.: kúpok meglágyulása, krémek megolvadása, vagy transzdermális készítmények adhéziós képességének részleges csökkenése.) A hosszúlejárátú stabilitásvizsgálatokat minden esetben a tervezett lejárati idő eléréséig kell folytatni.

### XII.2.3 Tárolási körülmények

Az ICH Q1A(R2) fejezete a vizsgálandó gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának körülményeit a tervezett tárolási körülmények, valamint a választott csomagolórendszer alapján határozza meg (pl.: szobahőmérsékleten, hűtőszekrényben, vagy fagyasztva tárolandó illetve féligáteresztő/nem áteresztő csomagolással rendelkező) (XII-9. táblázat).

Féligáteresztő csomagolással rendelkező vizes alapú készítmények fizikai, kémiai, biológiai és mikrobiológiai stabilitásán túl a potenciális vízvesztést is vizsgálni kell. Ezen vizsgálatokat alacsony relatív páratartalmú körülmények között végzik. A gyorsított vizsgálatok során a vízvesztésben bekövetkező szignifikáns változás önmagában még nem teszi szükségessé közbenső stabilitásvizsgálatok elindítását; ha azonban a vízvesztésen túl egyéb szignifikáns változás is bekövetkezik, közbenső vizsgálat elindítása szükséges. A hosszúlejárátú vizsgálat első három hónapjában bekövetkező 5%-os vízvesztés szignifikáns vízvesztésnek számít, ugyanakkor kis tárolótartály (1 ml vagy kisebb), vagy egyadagos „unit-dose” kiszerelés esetén 5%-os vagy annál nagyobb mértékű vízvesztés is elfogadható.

**XII-9. táblázat:** Készítmények stabilitásvizsgálatainak körülményei formális vizsgálatok során.

Stabilitásvizsgálat típusa	Stabilitásvizsgálati körülmények hőmérséklet (°C) és relatív páratartalom (%)	Stabilitásvizsgálat minimális hossza a törzskönyvi dosszié benyújtásakor
<b>Tervezett tárolás: szobahőmérsékleten</b>		
Hosszúlejárátú	25±2°C, 60±5% vagy 30±2°C, 65±5%	12 hónap
Gyorsított	40±2°C, 75±5%	6 hónap
Közbenső	30±2°C, 65±5%	6 hónap
<b>Féligáteresztő csomagolással rendelkező készítmény</b>		
Hosszúlejárátú	25±2°C, 40±5% vagy 30±2°C, 35±5%	12 hónap
Gyorsított	40±2°C, 25%	6 hónap
Közbenső	30±2°C, 65±5%	6 hónap
<b>Tervezett tárolás: hűtőszekrényben</b>		
Hosszúlejárátú	5±3°C	12 hónap
Gyorsított	25±2°C, 60±5%	6 hónap
<b>Tervezett tárolás: fagyasztóban</b>		
Hosszúlejárátú	-20±5°C	12 hónap

#### XII.2.4 Stabilitási kötelezettségvállalás

Az ICH Q1A(R2) szerint törzskönyvi dokumentáció beadható azelőtt, hogy a megcélzott lejárati időt hosszútávú stabilitási vizsgálatok alapján a gyártó igazolta volna. Erre akkor van lehetőség, ha a már rendelkezésre álló hosszútávú és a befejezett gyorsított stabilitási vizsgálatok eredményei alátámasztják a hosszabb lejárati időt. Ilyenkor a gyártó kötelezettséget vállal a stabilitási vizsgálatok folytatására az eredeti protokoll szerint és a hiányzó stabilitási eredmények benyújtására a gyógyszerügyi hatóságához.

### XII.3 Törzskönyvezett gyógyszerhatóanyagok és gyógyszerkészítmények stabilitási vizsgálatai

A gyógyszerhatóanyagok és gyógyszerkészítmények stabilitási vizsgálatait GMP (Good Manufacturing Practice, Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat) előírások is szabályozzák.

A GMP Eudralex Vol 4. Part 2 *Basic requirements for active substances used as starting materials* 11.2 pontja előírja, hogy a már törzskönyvezett hatóanyagok első három gyártási tételéből, majd később évente legalább egy sarzsból *követő stabilitási vizsgálatot (on-going test)* kell végezni. Ezeket a stabilitási vizsgálatokat csak a hatóanyag normál tárolási körülményei között kell lefolytatni és elég évi egy vizsgálati pontot beiktatni. Rövid újvizsgálati idejű hatóanyagok esetén a vizsgálatokat sűríteni kell. A követő stabilitási vizsgálatok célja az, hogy észlelni lehessen a valós gyártás során bekövetkező bármely körülmény változásának nem várt hatását a hatóanyag stabilitására.

A GMP Eudralex Vol 4. Part 1, Chapter 6 *Quality control* 6.26-6.36 pontja előírja, hogy a már törzskönyvezett gyógyszerkészítmények esetén évente legalább egy gyártási tételből, minden hatáserősségből és minden primer csomagolóanyag esetén *követő stabilitási vizsgálatot* kell indítani.

Amennyiben a gyártó a törzskönyvben rögzítettekhez képest változtatásokat kíván eszközölni (pl.: a készítmény összetételében, gyártástechnológiában, stb.), meg kell vizsgálnia ezek hatását a gyógyszerkészítmény stabilitására. A stabilitásvizsgálatok időtartama, valamint a vizsgálandó gyártási tételek száma függ a módosítás mértékétől. Ilyen esetekben a Commission Regulation (EC) No 1234/2008, valamint az EMA „Guideline on stability testing for applications for variations to a marketing authorization” (CPMP/QWP/576/96) című szabványok adnak vonatkozó iránymutatást.

### **XIII A vizsgálatok eredményeinek kiértékelése**

A gyógyszerhatóanyagok és gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatai kiértékelésének szabályait az ICH Q1E fejezete foglalja össze („Evaluation of stability data”). Az útmutató sorra veszi a stabilitásvizsgálatok statisztikai értékelésének menetét minden vizsgálandó tulajdonság esetén.

#### **XIII.1 A gyorsított stabilitásvizsgálatok értékelése**

A gyorsított stabilitásvizsgálatok célja a magasabb hőmérsékletű és/vagy relatív páratartalmú tárolás során bekövetkező változások nyomon követése, a gyógyszerhatóanyag újravizsgálati idejének illetve a gyógyszerkészítmény lejáratási idejének becslése. Amennyiben a gyorsított stabilitásvizsgálatok során a hatóanyag nem szenved jelentős mértékű bomlást, és a hosszúlejáratú vizsgálatok során kapott adatok ingadozásainak mértéke is kicsi, akkor a javasolt eltarthatósági idő maximumaként a hosszúlejáratú stabilitásvizsgálat időtartamának kétszerese adható meg (de nem lépheti túl a vizsgált időtartam + 12 hónapot). A stabilitási adatok nagyobb mértékű (de még nem szignifikáns) ingadozása esetén a statisztikai értékelés célja a gyógyszerkészítmény bomlási profiljának, majd eltarthatósági idejének meghatározása.

**Eltarthatósági idő:** Egy adott gyógyszerkészítmény eltarthatósági idején azt az időtartamot értjük, amely alatt a gyógyszer eredeti csomagolásban a csomagoláson feltüntetett tárolási körülmények között tartva megfelelő az elfogadási kritériumoknak.

- *elméleti eltarthatósági idő:* az az időpont, amelyben a készítmény hatóanyag-tartalma a specifikációban megadottal éppen megegyezik.
- *becsült elméleti eltarthatósági idő:* a bomlási függvény alapján becsült eltarthatósági idő, amely nem veszi figyelembe a bomlási függvény becslésének bizonytalanságát.
- *becsült eltarthatósági idő:* az a lejáratási idő, melyet a gyógyszerkészítmény csomagolásán fel kell tüntetni, a bomlási függvény konfidencia-intervallumának segítségével becsülhető.

A várható eltarthatósági időre a stabilitási adatok statisztikai elemzése alapján *interpolációval* vagy *extrapolációval* adhatunk becslést. Az ICH irányelveknek megfelelően extrapolációval való becslés esetén csak *limitált extrapoláció* végezhető, ugyanis nem állítható kellő bizonyossággal, hogy a gyógyszerkészítményben a tárolás során lezajló változás jellege a vizsgált időszakon túl is a korábbiakhoz hasonlóan alakul. Így a javasolt eltarthatósági idő legfeljebb a hosszúlejáratú stabilitásvizsgálat időtartamának kétszerese lehet (de nem lépheti túl a vizsgált időtartam + 12 hónapot) még akkor is, ha a statisztikai elemzés alapján becsült eltarthatósági idő ennél hosszabb. Ugyanakkor az extrapoláció megalapozottságának igazolására ilyen esetben a hosszúlejáratú stabilitásvizsgálatot a becsült eltarthatósági idő végéig mindenképpen folytatni kell.

Ha a gyorsított stabilitásvizsgálatok során szignifikáns változás tapasztalható, akkor közbenső stabilitásvizsgálatok elvégzése és értékelése is szükségessé válik. A közbenső stabilitásvizsgálatok során tapasztalt szignifikáns változás esetén azonban az eltarthatósági idő becslésénél nem alkalmazhatunk extrapolációt.

**Bomlási profil jellegének meghatározása:**

Abban az esetben, ha a meghatározandó változás (pl.: hatóanyag-tartalom csökkenés vagy bomlástermék koncentráció-növekedés) kinetikájának típusa ismert, a bomlási függvény jellegének meghatározására leggyakrabban lineáris modell használható. Igaz ugyan, hogy a stabilitásvizsgálatok során a hatóanyag-tartalom csökkenése és a bomlástermékek mennyiségének növekedése legtöbbször a nulladrendű mellett elsőrendű kinetikát követ, azonban kinetikai vizsgálatokkal igazolható, hogy bizonyos mértékű változásig nincs jelentős különbség a két kinetikai görbe alapján becsült eltarthatósági idő között. A bomlási profil jellegének meghatározására – a kinetika ismerete hiányában is – először mindig a lineáris modell választandó, bonyolultabb függvénykapcsolatot feltételezni csak akkor kell, ha a lineáris függvény megfelelése statisztikai módszerekkel nem igazolható.

**Az eltarthatósági idő meghatározása:**

A stabilitásvizsgálatok statisztikai értékelésekor a valóság ismeretének pontatlanságát a kapott mérési adatokra illesztett egyenes körüli *megbízhatósági tartomány* (*konfidencia-intervallum*) számításával lehet figyelembe venni. A számítás során a minták átlaga alapján meghatározható egy olyan tartomány, amely egy előre megadott valószínűséggel tartalmazza a várható értéket. Ezt a tartományt a várható érték becsülésére szolgáló konfidencia-intervallumnak nevezzük. Leggyakrabban 95%-os megbízhatósági valószínűséget választunk, ami azt jelenti, hogy a várható érték 100 mintavételből 95 esetben a megjelölt intervallumba esik, 5 esetben pedig azon kívül ( $\alpha = 0,05$ , ahol  $\alpha$  a szignifikancia szint).

Attól függően, hogy a mintaátlag szórása ismerhető-e vagy sem, a konfidencia-intervallum kétféle módon határozható meg:

- a) ha az átlag elméleti szórása ( $\sigma$ ) ismert (a mintaátlag normális eloszlást követ), akkor a következő formula érvényes:

$$\bar{x} - z \frac{\sigma}{\sqrt{N}} \leq \mu \leq \bar{x} + z \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$$

ahol

$\bar{x}$ : a mintaátlag

$\sigma$ : az elméleti szórás

N: az elemszám

z: a megbízhatósági valószínűséghez tartozó standard normális eloszlásból származó érték

- b) ha csak a mintabeli szórás (s) ismert (a mintaátlag t-eloszlást követ), akkor a következő formula érvényes:

$$\bar{x} - t_{\alpha, n-1} \cdot s \leq \mu \leq \bar{x} + t_{\alpha, n-1} \cdot s$$

ahol

$\bar{x}$ : a mintaátlag

s: a mintabeli szórás

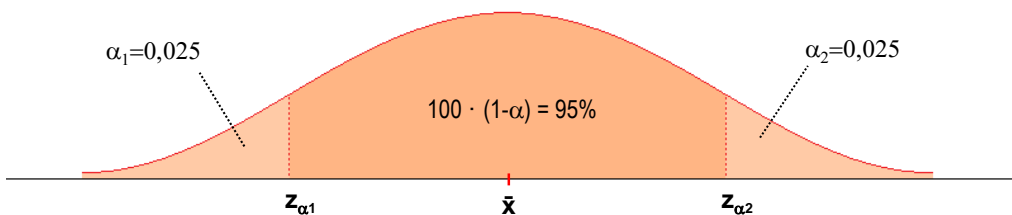
n-1: a szabadsági fokok száma

t: a Student-féle táblázat kritikus t értéke ( $\alpha$ -hoz tartozó oszlopából és a szabadsági foknak megfelelő sorából)

A stabilitásvizsgálatok értékelése során az átlag elméleti szórása általában nem ismert, így a konfidencia-intervallum meghatározására a második összefüggés alkalmazható.

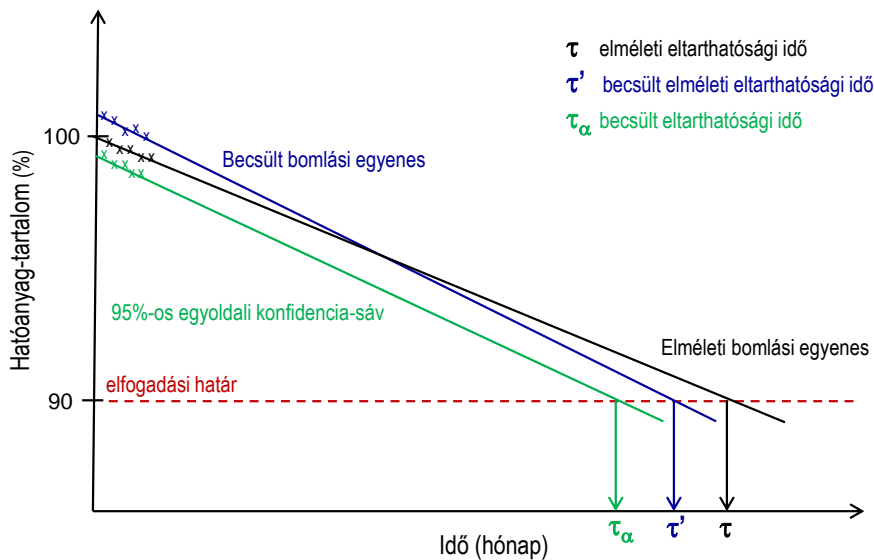
A gyakorlatban az átlagra szimmetrikus konfidencia-intervallum meghatározása terjedt el (XIII-1. ábra), mivel a várható értékről legtöbbször nincs adat és a legszűkebb konfidencia-intervallum szimmetrikus intervallum esetén jelölhető ki.

**XIII-1. ábra:** Szimmetrikus kétoldali konfidencia-intervallum



A gyógyszerkészítmények eltarthatósági idejének meghatározására az ICH Q1E fejezete az alábbi módszert ajánlja: az eltarthatósági idő a 95%-os konfidencia-sáv és az elfogadási határ metszéspontjából számítható (XIII-2. ábra). A konfidencia-sáv az a tartomány, amely a valódi bomlási függvény pontjait  $1-\alpha$  valószínűséggel tartalmazza. Amennyiben a várható érték az idő múlásával előre jelezhető módon csak az egyik irányba változik (pl.: a hatóanyag-tartalom csökken), egyoldali intervallumbecslés is készíthető.

**XIII-2. ábra:** Az eltarthatósági idő becslése lineáris bomlás esetén

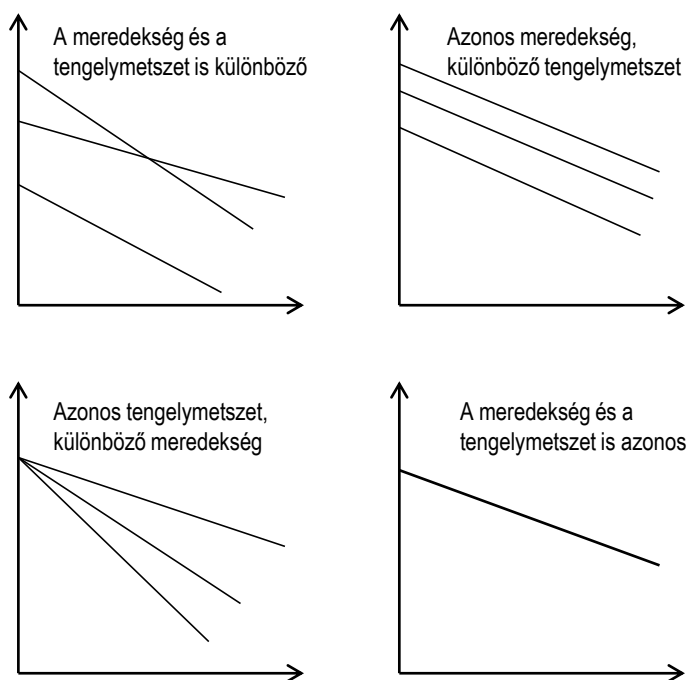


### XIII.2 Több sarzs együttes vizsgálata

Az ICH rendelkezése szerint a gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálata során legalább három, amennyiben lehetséges más hatóanyag sarzsból származó gyártási tétel teljes vizsgálatát kell elvégezni. További elvárásként szerepel, hogy minden azonos szintetikus eljárással és azonos gyártási technológiával készült gyártási tétel becslült eltarthatósági ideje azonos kell legyen. Mindezek ellenére több sarzs vizsgálata esetén a stabilitási adatok ingadozásának elemzésekor a sarzsok közti különbség, valamint a sarzson belüli inhomogenitás figyelembevétele feltétlenül indokolt.

A stabilitásvizsgálatba bevont gyártási tételek számának növelésével a következtetések pontossága javítható, a sarzsok közötti esetleges különbözőség megbízhatóbban vizsgálható, ugyanakkor gazdasági okok és időbeli korlátok miatt a sarzsszám nem növelhető a végtelenségig. A sarzsok vizsgálatából származó eredmények egyesíthetőek, amennyiben a sarzsok közti ingadozások nem szignifikánsak, azaz az egyes sarzsokból származó mérési adatokra illesztett bomlási egyenesek szignifikánsan nem különböznek egymástól. A bomlási egyenesek közti különbözőség értékelése a meredekség és tengelymetszet vizsgálata alapján történik (XIII-3. ábra).

**XIII-3. ábra:** Több gyártási tétel együttes vizsgálatakor kapható regressziós egyenesek



Az ICH az egyesítés feltételeinek ellenőrzésére szekvenciális (meghatározott sorrendben történő) vizsgálatot javasol, melyben először a meredekségek, majd a tengelymetszetek azonosságát tanulmányozzák. Az adatok egyesíthetőségének vizsgálata a *varianciaanalízis* és *regresszióanalízis* kombinációjával végezhető el.

### **XIII.3 Stabilitásvizsgálatok eredményeinek kiértékelése „bracketing és matrixing” tervezés esetén**

A „bracketing” tervezés során a kísérlettervezési faktorok szélső értékeinek (pl.: háromfajta hatáserősség közül a legkisebb és a legnagyobb dózisú készítmény) ellenőrzését végzik el minden előírt időpontban. Ez a módszer azon a feltételezésen alapul, hogy a „közbenső” minták stabilitását jellemző értékek a megvizsgált „szélső” minták stabilitását jellemző értékek közé esnek, így a közbenső minták stabilitása interpolációval megbecsülhető. Ha azonban a statisztikai elemzések során a szélső minták stabilitása jelentősen különbözőnek mutatkozik, a közbenső minták stabilitása nem tekinthető a legkisebb stabilitású megvizsgált mintákénál nagyobbak.

A „matrixing” tervezés során az összes kiválasztott kísérlettervezési faktort és azok kombinációit is megvizsgálják, de nem mindegyiket minden egyes időpontban. A módszer azon a feltételezésen alapul, hogy az adott időpontban vizsgált minták stabilitási tulajdonságai az összes minta stabilitási tulajdonságait reprezentálják. Mivel a „matrixing” tervezés során vizsgált elemszám jóval kisebb, mint egy nem könnyített elrendezésben megvalósított vizsgálat mintaszáma, az eltarthatósági idő becslésére hatást gyakorló kísérlettervezési faktorok és azok kombinációinak megfelelő vizsgálata kulcsfontosságú.



## **XIV Irodalom**

### **I. FEJEZET**

1. 2005. évi XCV. törvény az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról.
2. Quality Assurance of Pharmaceuticals - A Compendium of Guidelines and Related Materials - Volume 1. WHO, Geneva, 1997.
3. ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (Second Revision). 2003.
4. Carstensen J.T.: Drug stability, Principles and Practices, 2nd edition. Marcel Dekker, Inc., New York, 1995.
5. Loftsson T: Drug Stability for Pharmaceutical Scientists. Academic Press, London, 2014.
6. Berényi V.: Gyógyszerstabilitás fogalma és jelentősége. PTE, Pécs, 2010. [http://www.wil-zone.hu/szakmai anyagok/PTE\\_stability20081031.pdf](http://www.wil-zone.hu/szakmai anyagok/PTE_stability20081031.pdf) (2015.06.15.)

### **II. FEJEZET**

1. Atkins P.W.: Fizikai kémia III. Változás. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 2002.
2. Atkins P., de Paula J.: Atkins' Physical Chemistry, 10th edition. Oxford University Press, Oxford, 2014.
3. Almási A., Kuzma M., Perjési P.: Általános és Szervetlen Kémiai Praktikum és Példatár. PTE, Pécs, 2014.
4. Connors K.A., Amidon G.L., Stella V.J.: Chemical Stability of Pharmaceuticals. John Wiley and Sons, Inc., 1986.
5. Tőkés B., Donáth-Nagy G.: Kémiai Előadások és Laboratóriumi Gyakorlatok. Scientia Kiadó, Kolozsvár, 2002.

### **III. FEJEZET**

1. Hansch C., Leo A.: Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. Wiley, New York, 1979.
2. Hansch C., Leo A., Taft R.W.: A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters. Chem. Rev. 91, 165–195 (1991).
3. Tőke L., Szeghy L. (Szerk.): Gyógyszerkémia I, II, Tankönyvkiadó, Budapest, 1992.
4. Todeschini, R., Consonni, V.: Handbook of Molecular Descriptors. Wiley-VCH, Weinheim, 2000
5. Tsui A., Miyamoto E., Terasaki T., Yamana T.: Carbenicillin prodrugs: Stability kinetics of  $\alpha$ -phenyl and  $\alpha$ -indanyl esters in aqueous solution. J. Pharm. Sci. 68, 1259-1263 (1979).

#### IV. FEJEZET

1. Schmalzried H.: Chemical Kinetics of Solids, VCH, Weinheim (1995).
2. Khawam A., Flanagan D.R.: Basics and applications of solid state kinetics: A pharmaceutical perspective, J. Pharm. Sci. 95, 472-498 (2006).
3. Khawam A., Flanagan D.R.: Solid-state kinetic models: Basics and mathematical fundamentals. J. Phys. Chem. B 110, 17315-17328 (2006).
4. Atkins P.W.: Fizikai kémia III. Változás. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 2002.
5. Behrens M.: Solid Phase Kinetics. (Lecture Series. Heterogeneous Catalysis.) Fritz Haber Institute, Berlin, 2007.  
[http://www.fhi-berlin.mpg.de/acnew/groups/nanostructures/pages/teaching/pages/teaching\\_\\_malte\\_behrens\\_\\_solid\\_state\\_kinetics.pdf](http://www.fhi-berlin.mpg.de/acnew/groups/nanostructures/pages/teaching/pages/teaching__malte_behrens__solid_state_kinetics.pdf) (2015.06.15.)

#### V. FEJEZET

1. Atkins P.W.: Fizikai kémia III. Változás. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 2002.
2. Tőkés B., Donáth-Nagy G.: Kémiai Előadások és Laboratóriumi Gyakorlatok. Scientia Kiadó, Kolozsvár, 2002.
3. Gergely P., Erdődi F., Vereb Gy.: Általános és Bioszervetlen Kémia. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2003.
4. Almási A., Kuzma M., Perjési P.: Általános és Szervetlen Kémiai Praktikum és Példatár. PTE, Pécs, 2014.
5. Rácz I.: Gyógyszerformulálás. Medicina Kiadó, Budapest, 1984.

#### VI. FEJEZET

1. Kagan J.: Organic Photochemistry. Principles and Applications, Academic Press, London, 1993.
2. Montalti M., Credi A., Prodi L., Gandolfi M.T.: Handbook of Photochemistry, CRC Press, Boca Raton, 2006.
3. ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1B: Stability Testing: Photostability of New Drug Substances and Products. 1996.
3. Kuzma M., Lóránd T., Rozmer Zs., Perjési P.: Gyógyszerészi Kémia II. Gyakorlati Praktikum. PTE, Pécs, 2014.
4. Fülöp F., Noszál B., Szász Gy., Takácsné Novák K. (Szerk.): Gyógyszerészi Kémia. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2010.
5. Li M.: Organic Chemistry of Drug Degradation. RSC Drug Discovery Series No. 29. RSC Publishing, Cambridge, 2012.
6. Yoshioka S., Ishihara Y., Terazone T., Tsunakawa N., Murai M., Yasuda T., Kitamura, Kunihiro Y., Sakai K., Hirose Y., Tonooka K., Takayama K., Imai F., Godo M., Matsuo M., Nakamura K., Aso Y., Kojima S., Takeda Y., Terao T.: Quinine actinometry as a method for calibrating ultraviolet radiation intensity in light-stability testing of pharmaceuticals. Drug Dev. Ind. Pharm. 20, 2049 – 2062 (1994).

**VII. FEJEZET**

1. Atkins P.W.: Fizikai kémia I. Egyensúly. Nemzeti Tankönyvkiadó Rt. Budapest, 2002.
2. Atkins P.W.: Fizikai kémia III. Változás. Nemzeti Tankönyvkiadó Rt. Budapest, 2002.
3. Almási A., Kuzma M., Perjési P.: Általános és szerves kémiai praktikum és példatár, PTE, Pécs, 2014.
4. Kuzma Mónika, Lóránd Tamás, Rozmer Zsuzsanna, Perjési Pál: Gyógyszerészi Kémia II. Gyakorlati praktikum. PTE, Pécs, 2014.
5. Kiss L., Láng Gy.: Elektrokémia. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2011.
6. Fülöp F., Noszál B., Szász Gy., Takácsné Novák K. (Szerk.): Gyógyszerészi Kémia. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2010.
7. Li M.: Organic Chemistry of Drug Degradation. RSC Drug Discovery Series No. 29. RSC Publishing, Cambridge, 2012.

**VIII. FEJEZET**

1. Szántay Cs.: Elméleti Szerves Kémia. Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1996.
2. Li M.: Organic Chemistry of Drug Degradation. RSC Drug Discovery Series No. 29. RSC Publishing, Cambridge, 2012.
3. Larson R.A., Weber E.J.: Reaction Mechanisms in Environmental Organic Chemistry, Chapter 2. Lewis Publishers, Boca Raton 1994.
4. Rác I.: Gyógyszerformulálás. Medicina Kiadó, Budapest, 1984
5. Fülöp F., Noszál B., Szász Gy., Takácsné Novák K. (Szerk.): Gyógyszerészi Kémia. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2010.
6. Tsui A., Miyamoto E., Terasaki T., Yamana T.: Carbenicillin prodrugs: Stability kinetics of *o*-phenyl and *o*-indanyl esters in aqueous solution. J. Pharm. Sci. 68, 1259-1263 (1979).

**IX. FEJEZET**

1. Agrawal Y.K., Bhatt H.G., Raval H.G., Oza P.M., Gogoi P.J.: Chirality-A new era of therapeutics. Mini Rev Med Chem. 7, 451-460 (2007).
2. Fülöp F., Noszál B., Szász Gy., Takácsné Novák K. (Szerk.): Gyógyszerészi Kémia. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2010.
3. Li M.: Organic Chemistry of Drug Degradation. RSC Drug Discovery Series No. 29. RSC Publishing, Cambridge, 2012.
4. Krstulovic A.M. (Ed.), Chiral Separations by HPLC: Applications to Pharmaceutical Compounds. Ellis Horwood, Chichester, 1989.
5. Beesley T.E., Scott R.P.W. (Eds): Chiral Chromatography. Wiley, Chichester, 1998.

## X. FEJEZET

1. Pap Lajosné Patkós M.: A hazai gyógyszerkincs alakulásának és összetételének elemzése a racionális és korszerű gyógyszerterápia szempontjából. Gyógyszerészdoktori értekezés, Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Egyetemi Gyógyszertár és Gyógyszerügyi Szervezési Oktatási Csoport, Budapest, 1986.
2. Lakné Komka K.: Gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának statisztikai elemzése. Doktori értekezés, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, Budapest, 2010.
3. Waddle K., Pan W.: Stability Studies in Pharmaceutical Development. Catalent Pharma Solutions, 2009. <http://www.catalent.com/index.php/thinking/science/stability-studies-in-pharm-dev> (2015.05.20.)
4. Bartha K.: Az EMA működése. Mit tudhatunk meg az EMA-n keresztül? 2011. <http://www.oek.hu/oekfile.pl?fid=3700>. (2015.05.30.)
5. Kőszeginé Szalai H.: A gyógyszerengedélyezést szabályozó irányelv-rendszer, 2006. [www.gytk.sote.hu/gyki/Eloadas/GyogyKutSpec\\_2006/iranyelvek.ppt](http://www.gytk.sote.hu/gyki/Eloadas/GyogyKutSpec_2006/iranyelvek.ppt) (2015.05.26.)
6. <http://www.ich.org/about/organisation-of-ich/steering.html> (2015.06.08.)
7. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh1464e/1.3.html> (2015.06.08.)
8. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064979.htm> (2015.06.08.)
9. <http://pharmaquest.weebly.com/uploads/9/9/4/2/9942916/10.pdf> (2015.06.08.)
10. Grimm, W.: Drugs made in Germany 1985, 28, 196-202.
11. Grimm, W.: Drugs made in Germany 1986, 29, 39-47.

## XI. FEJEZET

1. Bakshi M., Singh S.: Guidance on Conduct of Stress Tests to Determine Inherent Stability of Drugs. Pharm. Technol. 24, 1-14, 2000.
2. Chow S.C.: Statistical Design and Analysis of Stability Studies. Chapman Hall/CRC Press, Taylor and Francis, Boca Raton, FL, 2007.
3. Hicks S.R.J.: Forced Degradation to Develop Stability-indicating methods. Pharm. Outsour. J Pharm. Biopharm. Contr. Serv. 2012. <http://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/37640-Forced-Degradation-to-Develop-Stability-indicating-Methods/> (2015.06.02.)
4. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/validation-of-analytical-procedures-text-and-methodology.html> (2015.06.11.)
5. <http://www.fda.gov/scienceresearch/fieldscience/laboratorymanual/ucm174301.htm> (2015.06.11.)
6. Gáspár A.: Elválasztási módszerek validálása. Oktatási segédanyag műszeres analitikai gyakorlathoz. <http://www.muszeroldal.hu/measurenotes/validalas.pdf> (2015.06.11.)

**XII. FEJEZET**

1. International Conference of Harmonisation Q1A(R2) Guideline: Stability Testing of New Drug Substances and Products, current step 4 version, 6 February 2003.
2. International Conference of Harmonisation Q1D Guideline: Bracketing and Matrixing Designs for stability testing of New Drug Substances and Products, current step 4 version, 7 February 2002.
3. International Conference of Harmonisation Q1F Guideline: Stability Data Package for Registration in Climatic Zones III and IV, Step 4 in the ICH process.
4. Shiva Prasad S., Pramod Kumar T.M., Mahesh E., Krishna Chaitanya G.V.N.S.: Regulatory aspects of drug stability studies. IJRPS 3, 259-266, 2012.
5. Berényi V.: Gyógyszerstabilitás fogalma és jelentősége. Stabilitásvizsgálatok követelményrendszerei, 2008. [www.wil-zone.hu/szakmaianyagok/PTE\\_stability20081031.pdf](http://www.wil-zone.hu/szakmaianyagok/PTE_stability20081031.pdf)
6. Szilágyi E.: Stabilitásvizsgálatok tervezése, értékelése a vonatkozó szabályozók tükrében. Gyógyszerészet 2015, 323-327.
7. [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm) (2015.08.24.)

**XIII. FEJEZET**

1. Lakné Komka K.: Gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának statisztikai elemzése. Doktori értekezés, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, Budapest, 2010
2. International Conference of Harmonisation Q1E Guideline: Evaluation of stability data, current step 4 version, 6 February 2003.
3. Chow S.C., Liu J.P.: Statistical Design and Analysis in Pharmaceutical Science. Marcel Dekker, Inc., New York, 1995
4. Dinya E.: Biometria az orvosi gyakorlatban, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2011