

## 2.2 Зависимость скорости реакции от температуры

С повышением температуры скорость реакции резко увеличивается. Зависимость скорости реакции от температуры приближенно описывается эмпирическим **правилом Вант-Гоффа**:

**при повышении температуры на каждые 10 скорость реакции увеличивается в 2-4 раза.**

Величина, которая показывает, во сколько раз возрастает скорость реакции при повышении температуры на 10°, называется **температурным коэффициентом скорости реакции  $\gamma$** .

$$\gamma = \frac{v_{t+10}}{v_t} \quad (4)$$

Поскольку при концентрациях реагирующих веществ 1 моль/л скорость химической реакции численно равна константе скорости **k**, то

$$\gamma = \frac{k_{t+10}}{k_t} \quad (5)$$

Определив  $\gamma$ , можно приближенно рассчитать скорость (константу скорости) реакции при любой температуре:

$$v_{t_2} = v_{t_1} \cdot \gamma^{\frac{t_2 - t_1}{10}} \quad (6) \quad \text{или} \quad k_{t_2} = k_{t_1} \cdot \gamma^{\frac{t_2 - t_1}{10}} \quad (7)$$

Правило Вант-Гоффа применяется для ориентировочных расчётов. Более точно зависимость скорости (константы скорости) реакции от температуры описывается **уравнением Аррениуса**:

$$k = A \cdot e^{\frac{-E_a}{RT}}, \quad (8)$$

где  $E_a$  – энергия активации реакции;  $R$  – универсальная газовая постоянная,  $R=8,314$  Дж/моль·К;  $T$  – температура, К;  $A$  – предэкспоненциальный множитель (коэффициент Аррениуса).

**Энергия активации – это минимальная энергия взаимодействующих частиц, уровень которой достаточен для того, чтобы все частицы вступили в химическую реакцию.** Энергия активации реакции характеризует энергетический барьер, преодоление которого

реагирующими частицами приводит к образованию конечных веществ. Энергия активации процесса зависит только от природы реагирующих веществ. Значения энергии активации для химических реакций могут составлять от 40 до 200 кДж/моль.

Предэкспоненциальный множитель  $A$  равен произведению стерического фактора  $P$  на общее число соударений молекул  $Z$  реагирующих веществ в единице объема за единицу времени.

$$A = P \cdot Z$$

Стерический фактор учитывает число благоприятных способов ориентации молекул по отношению к общему числу способов их возможной взаимной ориентации. Значения  $P$  обычно лежат в пределах от  $10^{-9}$  до 1.

Из уравнения (8) следует, что при  $E_a=0$   $k=A$ . Предэкспоненциальный множитель можно рассматривать как экстраполяционное значение константы скорости реакции, когда все молекулы реакционноспособны, т.е. все их соударения эффективны. В реальных условиях, когда  $E_a > 0$ , не все соударения являются эффективными. Более того, их доля от общего числа соударений, как правило, незначительна. Доля эффективных соударений определяется экспоненциальным множителем  $e^{-\frac{E_a}{RT}}$ .

Энергия активации легко рассчитывается по уравнению Аррениуса, если известны значения констант скоростей при разных температурах  $k_1$  и  $k_2$ .

$$k_2 = A \cdot e^{-\frac{E_a}{RT_2}}$$

$$k_1 = A \cdot e^{-\frac{E_a}{RT_1}}$$

$$\frac{k_2}{k_1} = e^{\frac{E_a}{R} \left( \frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right)}$$

Прологарифмируем левую и правую части полученного уравнения:

$$\ln \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_a}{R} \cdot \frac{T_2 - T_1}{T_2 \cdot T_1}$$

$$E_a = \frac{\ln \frac{k_2}{k_1} \cdot R \cdot T_2 \cdot T_1}{T_2 - T_1}$$

Если  $\Delta T = 10$  К, то

$$E_a = \frac{\ln \gamma \cdot R \cdot T_2 \cdot T_1}{10}$$

## **Испытания стабильности методом «ускоренного старения»**

Метод «ускоренного старения» преимущественно используется для определения сроков годности фармацевтических субстанций, представляющих собой вещества с установленным химическим строением, и лекарственных препаратов, содержащих эти вещества в качестве действующих.

Не рекомендуется использовать этот метод определения для лекарственного растительного сырья, лекарственных растительных препаратов, гомеопатических лекарственных средств, термолабильных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, иммунобиологических лекарственных препаратов, препаратов крови и др.

Срок годности, установленный с помощью метода «ускоренного старения», не должен превышать 3 лет для антибиотиков, полученных микробиологическим или полусинтетическим путем, и их лекарственных форм – 2 лет. Метод не применим для увеличения ранее установленного срока годности лекарственного средства свыше 3 лет.

Метод «ускоренного старения» заключается в выдерживании испытуемого лекарственного средства при температурах и влажности, превышающих температуру и влажность его хранения в процессе обращения.

В данной ОФС приводятся рекомендации по изучению сроков годности лекарственных средств методом «ускоренного старения» с использованием измененного температурного режима. При повышенных температурах, как правило, ускоряются протекающие в лекарственных средствах физико-химические процессы, приводящие со временем к нежелательным изменениям качества. Таким образом, при повышенной температуре промежутки времени, в течение которого контролируемые показатели качества лекарственного средства сохраняются в допустимых пределах (экспериментальный срок годности), искусственно сокращаются в сравнении со сроком годности при температуре хранения. Это позволяет значительно сократить время, необходимое для установления срока годности.

По результатам, полученным в процессе «ускоренного старения» лекарственного средства, можно решить также обратную задачу, т.е. установить температуру хранения, обеспечивающую какой-либо заданный срок годности.

Срок годности ( $C$ ) при температуре хранения ( $t_{xp}$ ) связан с экспериментальным сроком годности ( $C_3$ ) при повышенной температуре экспериментального хранения ( $t_3$ ) следующей зависимостью:

$$K = A^{\frac{t_3 - t_{xp}}{10}}.$$

где коэффициент соответствия

Температурный коэффициент скорости химической реакции ( $A$ ) принят равным 2,5.

### Примечания

1. Приведенная зависимость основана на правиле Вант-Гоффа о 2-4-кратном росте скоростей химических реакций при увеличении температуры на 10°C.
2. В отдельных случаях возможно использование экспериментально определенных уточненных значений коэффициента  $A$ , а также прогнозирования сроков годности на основании более строгих зависимостей, например уравнения Аррениуса.

В табл. 2 приведены значения коэффициентов соответствия  $K$  для различных значений разности температур экспериментального и обычного хранения при  $A = 2,5$ .

Таблица 2 – Значения коэффициентов соответствия ( $K$ ) в зависимости от температурного интервала

№	$(t_3 - t_{xp}), ^\circ\text{C}$	$K$
1	10	2,5
2	15	4,0
3	20	6,3
4	25	9,9

5	30	15,6
6	35	24,7

**Примечание.** Условные обозначения:  $K$  - коэффициент соответствия;  $t_3$  - температура экспериментального хранения;  $t_{xp}$  - температура обычного хранения.

Для опытов по «ускоренному старению» лекарственных средств должны использоваться термостаты, термошкафы, климатические камеры или другие устройства, позволяющие автоматически поддерживать заданную температуру экспериментального хранения  $t_3$  в течение всего опыта с точностью  $\pm 2$  °С.

Наиболее высокая температура экспериментального хранения должна обеспечивать получение результатов, необходимых для оценки сроков годности, в кратчайшие промежутки времени. Однако эта температура не должна превышать пределов, за которыми происходят изменения агрегатного состояния лекарственного средства или разрушение упаковочного материала. Рекомендуются следующие предельные температуры экспериментального хранения:

— для индивидуальных веществ	+ 60 °С
— для парентеральных растворов в стеклянной упаковке, таблеток, капсул	+ 60 °С
-для парентеральных растворов в полимерной упаковке, мазей, линиментов	+ 40 °С
— для суппозиторий и аэрозолей:	+ 30 °С

Воздействие света на испытуемые образцы должно быть исключено.

Не рекомендуется установление срока годности методом «ускоренного старения» для эмульсий.

Определение сроков годности методом «ускоренного старения» должно проводиться не менее чем на 3 сериях лекарственного средства.

Температура экспериментального хранения ( $t_3$ ) должна превышать температуру хранения ( $t_{xp}$ ) не менее чем на 10 °C.

Наблюдение за качеством изучаемых образцов лекарственного средства должно проводиться по показателям, предусмотренным нормативной документацией, с учетом общих положений настоящей статьи.

Показатели качества лекарственного средства в процессе «ускоренного старения» определяют через промежутки времени, эквивалентные 6 месяцам хранения при условиях хранения, указанных в проекте нормативной документации.

Количество образцов лекарственного средства, предназначенных для экспериментального хранения, должно быть достаточным для проведения исследований, предусмотренных планом эксперимента.

Началом экспериментального хранения считается момент помещения лекарственного средства в термостатирующее устройство, а концом – либо момент, когда истекает экспериментальный срок хранения, соответствующий не менее чем двухлетнему сроку годности, либо момент, когда показатели качества лекарственного средства перестают удовлетворять требованиям нормативной документации.

Сроки экспериментального хранения при различных температурах представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Сроки экспериментального хранения в зависимости от температурного интервала

№	Срок годности	( $t_3$ — $t_{xp}$ ), °C	Сроки экспериментального хранения, сут
1	2 года	10	292
		15	182
		20	116

		25	74
		30	47
		35	30
2	3 года	10	438
		15	274
		20	174
		25	111
		30	71
		35	45
3	4 года*	10	584
		15	365
		20	232
		25	148
		30	94
		35	60
4	5 лет*	10	730
		15	457
		20	290
		25	185
		30	117
		35	74

#### Примечание

\* — в случае подтверждения срока годности, равного ранее утвержденному.

Условные обозначения:  $t_3$  — температура экспериментального хранения;  
 $t_{xp}$  — температура обычного хранения.

Для вычисления срока годности экспериментальный срок годности, выраженный в сутках (или часах), умножают на коэффициент соответствия  $K$  (см. табл. 1).

Если промежуток времени  $C_0$  между датой производства/изготовления лекарственного средства и началом его экспериментального хранения

превышает 30 сут (но не более 90 сут), и оно в это время хранилось в обычных условиях, расчет срока годности  $C$  проводят по уравнению:

$$C = K \cdot C_3 + C_0.$$

Если сроки годности, установленные на различных сериях лекарственных средств, отличаются друг от друга, за срок годности принимают минимальное из полученных значений.

При необходимости температуру  $t_{xp}$ , позволяющую обеспечить заданный срок годности  $C$ , рассчитывают по формуле:

$$t_{xp} = t_3 + \frac{10}{\lg A} \cdot \lg \frac{C_3}{C}$$

Данные, полученные с использованием метода «ускоренного старения», должны быть подкреплены обязательствами предприятия (разработчика) по продолжению изучения стабильности в условиях долгосрочных испытаний в течение всего заявленного срока годности.

### **Испытания стабильности методом экстраполяции**

При достаточном обосновании допускается экстраполяция данных, полученных по результатам долгосрочного хранения.

Экстраполяцию проводят с помощью статистической обработки данных. Если полученные результаты свидетельствуют о незначительной деградации и малой вариации, статистический анализ может не проводиться.

Методом экстраполяции предлагаемый срок годности может быть увеличен не более чем в 2 раза, но не более чем на 12 мес, по сравнению с долгосрочными испытаниями.

Данные, полученные с использованием метода экстраполяции, должны быть подкреплены обязательствами предприятия (разработчика) по продолжению изучения стабильности в условиях долгосрочных испытаний в течение всего заявленного срока годности.

### **Испытания стабильности методом крайних вариантов**

При изучении стабильности лекарственных средств допускается проведение исследования методом крайних вариантов.



При использовании метода крайних вариантов во всех временных точках по полному протоколу тестируют только образцы с крайними (предельными) вариантами факторов (например, дозировки, размер упаковки (тары) и (или) номинальный объем). Такой протокол предполагает, что стабильность любых промежуточных вариантов соответствует стабильности исследуемых крайних вариантов.

Исследование крайних вариантов допускают в отношении нескольких дозировок с пропорциональным составом; в случае одного и того же вида упаковки, если при прочих равных условиях имеются различия в размере упаковки или номинальном объеме лекарственного препарата.

### **Испытания стабильности матричным методом**

При использовании матричного метода в определенный момент времени исследуется лишь подгруппа из общего числа образцов всех комбинаций факторов, подлежащих изучению. В очередной момент времени проводят исследование другой подгруппы образцов всех комбинаций факторов. К различным факторам одного и того же лекарственного препарата относят, например, совокупность различных серий, различных дозировок, различных размеров одной и той же укупорочной системы упаковки и, в ряде случаев, различных укупорочных систем упаковки.

Применение матричного метода допускают в отношении нескольких дозировок, идентичных или близких по составам.

### **Исследование влияния упаковки на стабильность лекарственного средства**

Изменения качества лекарственного препарата могут быть вызваны взаимодействием лекарственного средства и системы упаковки, включающей укупорочные средства. Если для жидких лекарственных препаратов (кроме тех, что находятся в запаянных ампулах) нельзя исключить отсутствие взаимодействия, то в испытания на стабильность включают образцы в перевернутом или горизонтальном положениях (т.е. образцы, которые контактируют с укупорочным средством, например, пробкой), наряду с

вертикально установленными образцами, для определения влияния материала укупорочного средства (пробки) на качество лекарственного препарата. Результаты экспериментальных исследований должны фиксировать все сочетания различных систем упаковки (укупорки), анализируемых лекарственных средств.

Для лекарственных средств в многодозовой упаковке, кроме стандартных данных, необходимых для традиционной упаковки одноразового использования (например, флакона), заявитель должен провести испытания, подтверждающие способность упаковки выдержать условия повторного открывания/закрывания и при этом сохранить качество и эффективность лекарственного средства на протяжении всего срока применения.

К основным факторам, оказывающим влияние на лекарственный препарат после вскрытия упаковки, относятся микробное загрязнение и физико-химическая деградация.

В исследование стабильности лекарственных препаратов после вскрытия первичной упаковки следует включать не менее 2 серий; при этом, по крайней мере, одна серия должна быть с истекающим сроком годности.

Проверку показателей на соответствие требованиям нормативной документации осуществляют в первую временную точку, как минимум одну промежуточную, а также в последнюю временную точку предлагаемого срока годности вскрытого лекарственного препарата.

Анализ лекарственного препарата проводят по всем показателям нормативной документации, которые могут меняться в процессе хранения (за исключением показателей, изменения по которым в процессе хранения не могут происходить в сторону ухудшения качества), и обязательно должны включать контроль на микробиологическую чистоту или стерильность.

### **Исследования стабильности лекарственных препаратов после восстановления или разведения**

Если предполагается возможность хранения восстановленного твердого лекарственного препарата или разведенного концентрированного

лекарственного препарата в течение определенного периода времени, должны проводиться исследования стабильности приготовленного таким образом препарата.

Цель изучения стабильности восстановленных препаратов – определить срок, в течение которого после восстановления или разведения лекарственного препарата его качество продолжит соответствовать требованиям нормативной документации, и лекарственный препарат может применяться по назначению.

Изучению стабильности подлежат восстановленные лекарственные препараты, приготовленные с использованием всех возможных для растворения/разведения лекарственных препаратов растворителей, указанных в инструкции по медицинскому применению.

Условия хранения восстановленного лекарственного препарата могут отличаться от условий хранения исходного лекарственного препарата.

Для подтверждения стабильности восстановленного лекарственного препарата допускается предоставлять данные, полученные для 2 серий, при этом, по крайней мере, одна серия должна быть с истекающим сроком годности.

Проверку показателей на соответствие требованиям нормативной документации рекомендуется осуществлять в первую и последнюю временные точки предлагаемого срока годности восстановленного лекарственного препарата.

Анализ лекарственного препарата проводят по всем показателям, которые могут меняться в процессе хранения, и обязательно должен включать контроль на стерильность или микробиологическую чистоту.

### **Стресс-исследования и фотостабильность**

Помимо установления срока годности и выбора условий хранения изучение стабильности оригинальных лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций проводится с целью установления наиболее вредного влияния внешних факторов (высокие или низкие температуры, влага, кислород и

другие компоненты воздуха, свет и т.п.) в зависимости от времени и условий их воздействия.

Стресс-исследования допускается проводить на одной серии лекарственного средства.

Неотъемлемой частью стресс-исследований является исследование фотостабильности.

Объем исследований лекарственного средства должен определяться на основании наличия или отсутствия изменений, возникших в результате влияния света.

Условия хранения лекарственных средств, указанные в нормативной документации, должны соблюдаться на всех этапах обращения лекарственного средства.