



# نگرشی بر مطالعه‌های پایداری و اهمیت آن‌ها

دکتر مهدی توانچه<sup>۱</sup>، دکتر علی اکبر گلابچی فر<sup>۲</sup>

۱. شرکت داروسازی زیست تخمیر

۲. بخش سرم و واکسن‌های انسانی، انستیتو رازی

## ■ مقدمه

مواد مؤثره دارویی گاهی به دلیل حساسیت‌های بالقوه ساختار شیمیایی نسبت به شرایط محیطی عموماً مستعد تخریب و یا تغییر صورت‌بندی و تبدیل شدن به ماده‌ای غیر مؤثر و گاهی مضر برای سلامتی هستند. از سویی مجاورت ماده مؤثره با مواد جانبی در نظر گرفته شده در طراحی و تولید دارو اجتناب ناپذیر است که این خود اهمیت استفاده از مواد جانبی مناسب و سازگار با ماده مؤثره دارویی را می‌رساند. بر این اساس حفظ تمامیت ساختار شیمیایی در مدت زمان نگهداری قفسه‌ها با توجه به شرایط اقلیمی هر منطقه و شرایط نگه‌داری روی برچسب دارو از نظر داروسازی دارای اهمیت است. این اهمیت زمانی نمود بیشتری پیدا می‌کند که با اثرات سوء تخریب و کاهش پتانسی یک ماده مؤثره دارویی خصوصاً در مورد آنتی‌بیوتیک‌ها و یا داروهای دارای ایزومر هندسی نیز آشنا باشیم

بنابراین، ضروری می‌نماید پیش از عرضه دارو و در مراحل تحقیقات، مطالعه جهت حصول نتایجی دال بر پایداری ماده مؤثره انجام شود. مطالعه و بررسی پایداری ماده مؤثره در شرایط واقعی و مدت زمان نگهداری در قفسه داروخانه دارای اهمیت است. مطالعه‌های پایداری برای محصول‌های دارویی شامل مجموعه پیچیده‌ای از روش‌ها شامل هزینه‌های قابل توجه زمان صرف شده و تجربیات علمی به منظور بنا نهادن کیفیت کارایی و ایمنی در فرمولاسیون دارو می‌باشد. موفقیت علمی و تجاری یک فرآورده دارویی تنها در پرتو آگاهی از جنبه‌ها و نقاط عطف بی‌شمار حیاتی در اجرای نقشه جامع طراحی دارو تضمین می‌شود. یکی از جنبه‌های بسیار مهم در پایه ریزی یک فرمول دارویی که با آنالیز مطالعه‌های پایداری حاصل می‌شود، تعیین حصول اطمینان از وجود و پتانسی مواد مؤثره می‌باشد. پایداری یک فرآورده دارویی را شاید بتوان

به این صورت تعریف کرد: توانایی یک فرمولاسیون خاص در یک بسته‌بندی در محفوظ نگه داشتن خواص فیزیکی شیمیایی، میکروبیولوژیک و دارویی و مشخصات روی برچسب فرآورده دارویی. به بیان دیگر محفوظ نگه داشتن خواص دارو در محدوده مشخص شده در طول انبارش، استفاده و حمل و نقل در شکل بسته‌بندی خود می‌باشد.

### ■ اهمیت آزمایش‌های پایداری

نخستین دلیل برای آزمایش‌های پایداری نگرانی برای بیمارانی است که برای رهایی از درد و رنج بیماری از داروهای ساخته شده استفاده می‌کنند. جدا از تخریب و تجزیه دارو به مواد سمی کاهش پتانسی به زیر ۸۵ درصد از ادعای برچسب منجر به شکست فرآیند درمان و گاهی مرگ می‌شود. به‌عنوان مثال، قرص نیتروگلیسیرین برای درمان

آنژین صدری و ایست قلبی. به دلیل همین نگرانی انجام این آزمایش‌ها به یک الزام قانونی به ارایه اطلاعات برای انواع خاصی از آزمون پایداری برای سازمان‌های نظارتی قبل از تصویب یک محصول جدید تبدیل شده است. دومین نگرانی مهم حفظ شهرت سازنده دارو می‌باشد؛ با این ضمانت که محصول عرضه شده با حفظ تمامیت و تناسب ساختار دارو در بازار موجود می‌باشد همچنان که در تبلیغات نمایان است. مزایای دیگر مطالعه‌های پایداری در مرحله طراحی و یا عرضه به بازار یک پایگاه داده در اختیار می‌گذارد که ممکن است در انتخاب فرمولاسیون مناسب، مواد جانبی و سیستم‌های بسته‌بندی برای طراحی یک محصول جدید، تعیین عمر مفید محصول جدید، آماده سازی پرونده، اثبات عمر مفید مورد ادعا برای پرونده ثبت نام می‌باشد و همچنان که نتایج منفی می‌تواند بر

زمینه‌های مختلف برای انواع مطالعات پایداری	
زمینه مطالعه پایداری	موارد اهمیت حفظ تمامیت خواص دارو
شیمیایی	ماده مؤثره تمامیت شیمیایی و قدرت و مقدار ذکر شده روی برچسب را مطابق مشخصات و محدوده‌های مشخص شده حفظ کند.
فیزیکی	خواص فیزیکی اولیه شامل: ظاهر، طعم، یکنواختی، حالیت و قابلیت سوسپانسیون پذیری
میکروبیولوژی	استریل بودن و مقاومت در برابر رشد میکروبی بر اساس الزامات تعریف شده، باقی بماند. ضمناً کارایی مواد ضد میکروبی موجود در محصول باید در محدوده‌های تعریف شده باقی بماند.
درمانی	اثرات درمانی بدون تغییر باقی بماند.
سم شناسی	افزایش معنی داری در سمیت ظاهر نشود.

پایداری محصول تأثیر می‌گذارد.

## ■ روش‌های آزمایش‌های پایداری

### □ آزمایش‌های پایداری در شرایط واقعی

آزمایش‌های پایداری در شرایط واقعی به‌طور معمول برای مدت زمان طولانی به منظور بررسی روند تخریب احتمالی محصول تحت شرایط نگهداری قفس‌ها انجام می‌شود. دوره آزمون بستگی به پایداری محصول دارد که باید به اندازه کافی طولانی باشد تا به وضوح نشان دهد که هیچ افت قابل اندازه‌گیری رخ نمی‌دهد. نتایج تجزیه‌ای حاصل از آزمایش‌ها در فواصل زمانی اشاره شده در پروتکل پایداری جمع‌آوری شده و با تجزیه و تحلیل‌های آماری و رسم پروفایل تغییرات نسبت به زمان می‌توان از تمایل و جهت‌گیری و یا ثبات میزان پارامترهای مورد نظر مثل پتانسی پی برد. در این مطالعه و بررسی معتبر بودن روش‌های تجزیه دستگاه‌ها و کالیبراسیون آن‌ها نیز حایز اهمیت است.

### □ آزمایش‌های پایداری در شرایط تسریع شده

در آزمایش پایداری تسریع شده محصول در شرایط پر تنش دما و رطوبت بالا (خیلی بالاتر از آنچه که برای شرایط نگهداری بلند مدت به آن تاکید شده) قرار می‌گیرد تا روند تخریب احتمالی مورد بررسی قرار گیرد. از داده‌های حاصل از آنالیز نمونه‌های قرار داده شده در شرایط تسریعی جهت تخمین عمر مفید و بررسی فرمولاسیون‌های جایگزین استفاده می‌شود که این خود زمان لازم برای تخمین عمر مفید و طراحی دارو را کاهش می‌دهد.

مفهوم آزمایش‌های پایداری در شرایط تسریع شده ریشه در معادله آرنیوس دارد. روابط آرنیوس برای تعیین ثابت سرعت واکنش در شرایط تعریف شده به کار می‌روند.

$$K = A e^{-E_a/RT}$$

$$\ln K = \ln A - E_a/RT$$

$$\log K = \log A - E_a/RT$$

در این معادله K ثابت سرعت تخریب بر حسب  $S^{-1}$  می‌باشد.

A فرکانس یا فاکتور برخورد بر حسب  $S^{-1}$

$E_a$  انرژی فعال‌سازی بر حسب  $J/mol$

T دمای مطلق بر حسب کلوین

R ثابت عمومی گازها بر حسب  $J/mol \cdot K^{-1}$

این معادله رابطه بین دما در شرایط تسریع شده و سرعت تخریب را توصیف می‌کند.

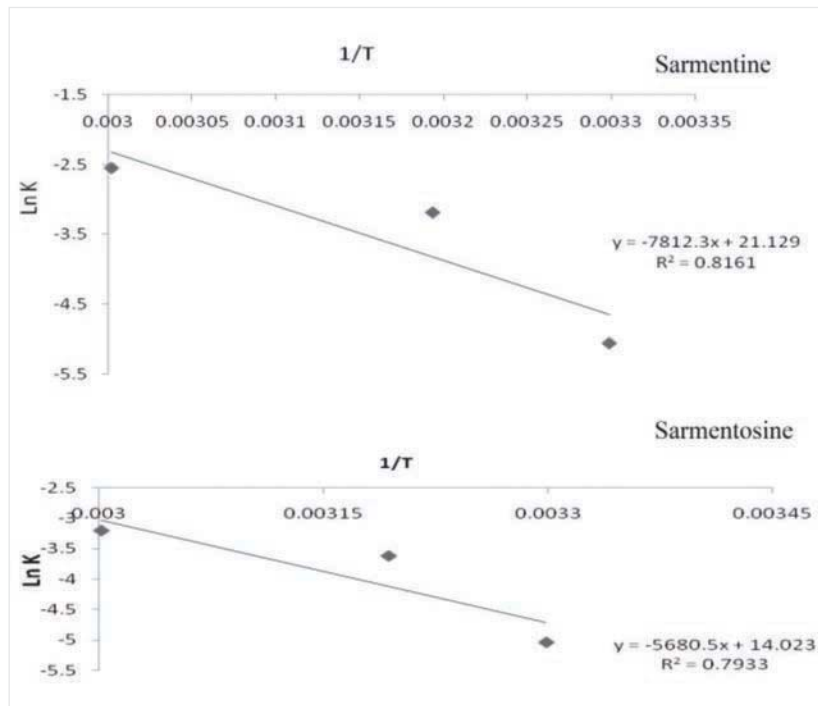
به‌عنوان مثال، در منحنی زیر می‌توان این رابطه را در رسم تغییرات  $KPI$  نسبت به  $T^{-1}$  رادر مورد سارمنتین و سارمنتوزین مشاهده کرد (شکل ۱).

این نتایج در درجه حرارت‌های مختلف و در یک دوره زمانی به‌دست آمده است. هم‌چنین می‌توان با بررسی تغییرات غلظت نسبت به زمان در شرایط نگهداری مشخص و با استفاده از روابط آرنیوس به مرتبه و مقدار عددی ثابت سرعت دست یافت. وابستگی عمر قفسه‌ای به ثابت سرعت با رابطه زیر نشان داده می‌شود.

$$\text{Shelf life } (t_{90}) = 0.105/K$$

## ■ تاریخ انقضا / عمر قفسه‌ای (عمر مفید)

تاریخ انقضا به‌عنوان زمانی تعریف می‌شود که در طول آن دارو در ضمن نگهداری در شرایط توصیه



شکل ۱- رسم تغییرات  $\ln K$  سارمنتین و سارمنتوزین نسبت به زمان

تضمین شده نیست. طول عمر مفید همان‌طور که پیشتر گفته شد، مطابق روابط آرنیوس به شرایط نگهداری وابسته است. در واقع، عمر مفید مدت زمان معینی بین تاریخ تولید و انقضا است که توسط سازنده مشخص می‌گردد.

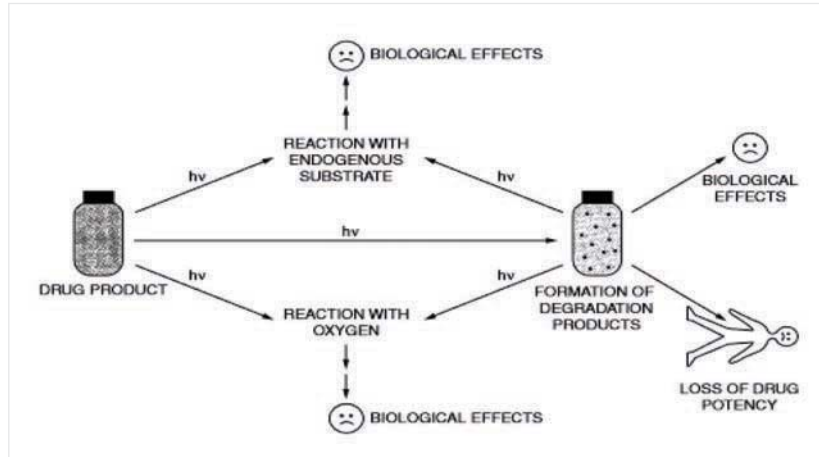
#### ■ پایداری نوری

نتیجه روشن تخریب نوری دارو کاهش پتانسی ماده مؤثره است که این خود می‌تواند در نهایت به کاهش اثرات درمانی یا غیرفعال شدن دارو منجر شود (شکل ۲).

تخریب شدن یا تغییر ماهیت دادن مواد مؤثره

شده پایدار بماند. این پایداری را داروساز یا سازنده تضمین می‌کند. بنابراین، تاریخ انقضا فراتر از مدت زمان قابل پیش‌بینی برای نگهداری دارو با حفظ تمامیت مواد مؤثره برای مصرف نیست. اگر محصول مطابق دستورالعمل سازنده نگهداری نشود، انتظار می‌رود با سرعت بیشتری روند کاهشی را طی کند. عمر قفسه‌ای یا عمر مفید عبارت از طول دوره‌ای است که اگر محصول مطابق دستورالعمل سازنده نگهداری شود. تمامیت خود را حفظ خواهد کرد. (بیش از ۹۰ درصد ادعای برچسب)

دارویی که عمر قفسه‌ای خود را سپری کرده ممکن است هنوز قابل مصرف باشد اما کیفیت آن



شکل ۲ - تخریب نوری دارو و کاهش اثرات درمانی

می‌شود. البته، باید توجه داشت تغییر در رنگ در اثر قرار گرفتن در معرض تابش نور لزوماً با تغییر ماهیت شیمیایی ارتباطی ندارد.

اکثر مردم با بطری‌های قهوه‌ای یا جعبه‌های سفید برای نگهداری دارو آشنا هستند. این ظروف بهترین محافظ داروها در برابر تابش نور هستند. اگرچه ممکن است آزمایش‌های شیمیایی نشانی از تخریب فتوشیمیایی دارو در نتایج خود نداشته باشند ولی همین هم می‌تواند به‌عنوان یک منبع رادیکال آزاد یا متابولیت‌های سمی در بدن باشد. افزایش تعداد گزارش‌ها از اثرهای جانبی که می‌تواند به ترکیب تابش نور با ماده مؤثره دارویی نسبت داده شود، نشان از بی‌توجهی به این موضوع در نگهداری و انبارش دارو می‌باشد.

در زیرطیف دو نمونه متضاد که از گستره داروهای ضدالتهابی می‌باشند به نام ایبوپروفن و سولینداک بررسی می‌شوند. ایبوپروفن یک پودر

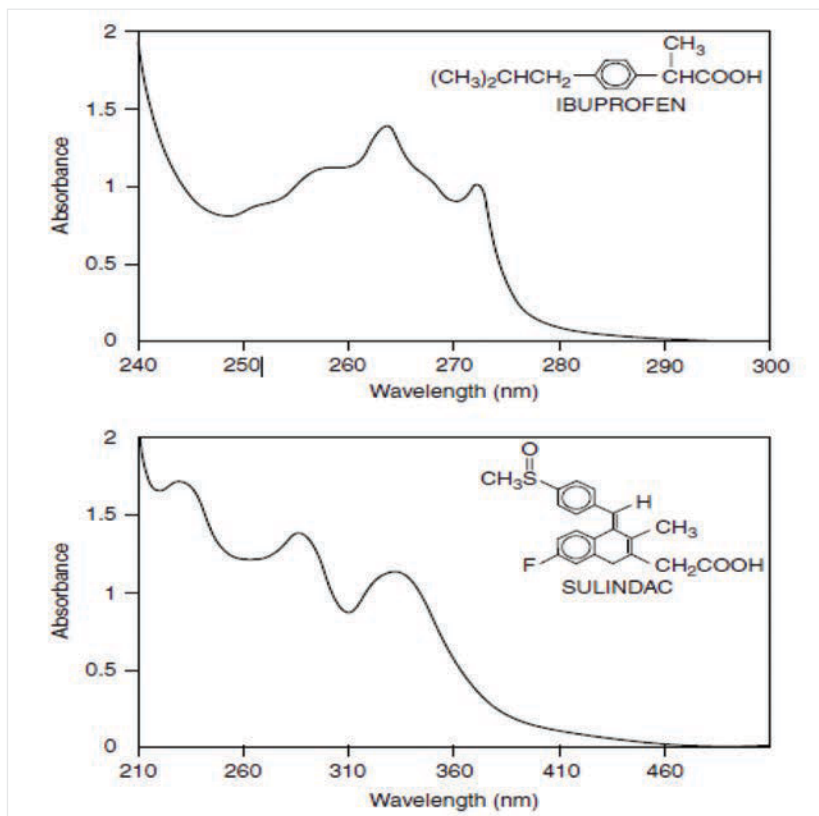
دارویی پس از قرار گرفتن در معرض نور یک قابلیت ذاتی است که غیرمعمول نیست. پلی مورف‌های دارویی واکنش‌های متفاوتی نسبت به نور از خود نشان می‌دهند. این تغییر ماهیت می‌تواند خیلی سریع اثر خود را روی خواص فیزیکی و شیمیایی دارو نشان دهد و گاه هفته‌ها طول می‌کشد اما آنچه مسلم است اثر نور بر این تغییر ماهیت است. اطلاع از جنبه‌های مختلف پایداری نوری ما را در ارزیابی کیفیت دارو کمک می‌کند.

در عمل مواد دارویی در طول فرآیند ساخت و بسته‌بندی و انبارش در معرض نور قرار گرفتن را تجربه می‌کنند. خیلی از مواد مؤثره سفید هستند و اصولاً هیچ نور مرئی جذب این ترکیبات نخواهد شد. با این حال بهتر است بدانید که همه لامپ‌ها حتی لامپ‌های رشته‌ای برخی تابش‌های ناحیه فرابنفش را منتشر می‌کنند. پس حفاظت در برابر تابش نور در مراحل تولید و بسته‌بندی توصیه

خود قرار گیرند، تخریب نوری رخ خواهد داد. اگر بتوان رابطه‌ای بین میزان تخریب و میزان جذب برقرار کرد، متوجه می‌شویم که واکنش‌پذیری نوری ایبوپروفن به مراتب بیشتر است (شکل ۳).

به دو عامل مهم در رابطه با تخریب نوری مواد مؤثره دارویی باید توجه داشت اول این که طیف جذبی معمولاً با طول موج حداکثر جذب و جذب مولی در آن طول موج توصیف می‌شود. با این حال، طیف یک مولکول دارویی گسترده

سفید رنگ است که جذب ضعیفی به جهت گروه رنگ‌ساز آروماتیک که از استخلاف‌های خود تأثیرپذیر نیست، در 265nm از خود نشان می‌دهد. از طرف دیگر سولینداک پودر زرد رنگ می‌باشد که جذب شدیدی در سرتاسر ناحیه فرابنفش و در ناحیه مرئی از خود نشان می‌دهد. حداکثر جذب آن در 280nm و 327nm با توجه به گروه رنگ‌ساز ادامه یافته است. هنگامی که این ترکیب‌ها تحت تأثیر تابش با طول موج برابر با طول موج حداکثر جذب



شکل ۳ - طیف ایبوپروفن و سولینداک

جدول ۱- شرایط آب و هوایی روی کره زمین	
مشخص ناحیه	ناحیه آب و هوایی
معتدل	I
نیمه گرمسیری و مدیترانه‌ای	II
گرم و خشک	III
گرم و مرطوب	IV <sub>a</sub>
گرم و خیلی مرطوب	IV <sub>b</sub>

بر همین اساس شرایط مطالعه‌های پایداری تعیین می‌گردد. به عنوان مثال، برای مطالعه‌های بلندمدت به جدول (۲) توجه کنید.

جدول ۲- شرایط مطالعه‌های پایداری بلند مدت	
شرایط مطالعات پایداری بلندمدت	ناحیه آب و هوایی
Temp(21 °C), RH(45%)	I
Temp(25 °C), RH(60%)	II
Temp(30 °C), RH(35%)	III
Temp(30 °C), RH(65%)	IV <sub>a</sub>
Temp(30 °C), RH(75%)	IV <sub>b</sub>

### ■ شرایط نگهداری

به طور کلی، مطالعه‌های پایداری باید در شرایط نگهداری برجسب دارو انجام شود. این شرایط نگهداری شامل شرایط دمایی و در صورت امکان شرایط رطوبت می‌باشد. شرایط نگهداری و طول مدت مطالعه‌های پایداری باید طوری انتخاب شوند که در برگزیده زمان انبارش حمل و نقل عمر قفسه‌ای و متعاقب آن مدت زمان مصرف بیمار را در بر بگیرد.

است و احتمال تداخل بین این طیف و طول موج منبع نور زیاد است که این خود پتانسیل بالای تخریب نوری و تغییرات فتوشیمیایی ترکیبات دارویی را نشان می‌دهد و دوم این که تخریب ممکن است با ترکیب دیگری در فرمولاسیون دارو شروع شود که دارای ویژگی نوری خاصی است که با پرتوها منبع نور هم‌پوشانی دارد، در حالی که ماده مؤثره این خواص را ممکن است نداشته باشد.

### ■ انتخاب بچ برای مطالعات پایداری

برای گردآوری اطلاعات حاصل از مطالعه‌های پایداری، داده‌های حاصل از حداقل سه بچ اولیه تولید شده باید در اختیار باشد. به این منظور این سه بچ باید در اندازه کمینه در مقایسه با بچ صنعتی و دقیقاً با شرایط و روش بچ صنعتی ساخته شده باشند.

### ■ نواحی آب و هوایی برای مطالعات پایداری

به منظور انجام مطالعه‌های پایداری شرایط آب و هوایی روی کره زمین به چهار ناحیه کلی تقسیم می‌شود که مناطق I, II, III, VI می‌باشند. بسته به این شرایط محیطی محصولات دارویی که در معرض آن هستند متحمل دما و رطوبت‌های متفاوت با آنچه در شرایط سازنده است، می‌شوند. این تقسیم‌بندی برآمده از میانگین سالانه این شاخص‌ها در آن ناحیه آب و هوایی می‌باشد. بر اساس همین اطلاعات شرایط مطالعه‌های پایداری بلند مدت و تسریع شده تعیین می‌گردد (جدول ۱).

### ■ شرایط بسته‌بندی

باید توجه داشت مطالعه‌های پایداری روی همان شکل بسته‌بندی اولیه صورت می‌گیرد و اعتبار نتایج آن منوط به ماندگاری دارو در شکل بسته‌بندی اولیه است. بنابراین، خروج دارو از بسته‌بندی پیش از سرسید نقطه زمانی به منزله ابطال آزمایش پایداری است.

### ■ پروتکل پایداری

یک پیش شرط برای شروع مطالعه‌های پایداری و لزوماً یک سند مکتوب است که به توصیف مولفه‌های کلیدی در تنظیم اسناد و مدارک در زمینه

برای داروهایی که شرایط نگهداری واقعی آن‌ها روی برچسب شرایط اتاق می‌باشد، شرایط دما و رطوبت در مطالعه پایداری به شرح جدول (۳) می‌باشد.

برای داروهای یخچالی (آن‌هایی که شرایط نگهداری واقعی آن‌ها روی برچسب شرایط یخچالی می‌باشد) شرایط تعریف شده مطالعه به شرح جدول (۴) می‌باشد.

برای داروهای فریزری (آن‌هایی که شرایط نگهداری واقعی آن‌ها روی برچسب شرایط فریزر می‌باشد) شرایط تعریف شده مطالعه به شرح جدول (۵) می‌باشد.

**جدول ۳ - شرایط دما و رطوبت در مطالعه پایداری داروهایی که در دمای معمولی نگهداری می‌شوند.**

نوع مطالعه پایداری	شرایط نگهداری	حداقل دوره مطالعه
بلندمدت	Temp(25 °C±2 °C), RH(60%±5%)	۱۲ ماه
تسریع شده	Temp(40 °C±2 °C), RH(75%±5%)	۶ ماه

**جدول ۴ - شرایط دما و رطوبت در مطالعه پایداری داروهای یخچالی**

نوع مطالعه پایداری	شرایط نگهداری	حداقل دوره مطالعه
بلندمدت	Temp(5 °C±3 °C), RH(60%±5%)	۱۲ ماه
تسریع شده	Temp(25 °C±2 °C), RH(60%±5%)	۶ ماه

**جدول ۵ - شرایط دما و رطوبت در مطالعه پایداری داروهای فریزری**

نوع مطالعه پایداری	شرایط نگهداری	حداقل دوره مطالعه
بلندمدت	Temp(-20 °C±5 °C), RH(60%±5%)	۱۲ ماه



پایداری به صورت ثبت تغییرات نسبت به زمان می‌تواند به خوبی جهت و تمایل تغییرات را نشان دهد. هرچند باید توجه داشت ارایه گرافیکی نمی‌تواند جایگزین جدول داده‌ها باشد.

### ■ نتیجه‌گیری

در حال حاضر مطالعه‌های پایداری رویه‌ای مهم در طراحی دارو و فرمولاسیون‌های جدید می‌باشد. نتیجه مهم مطالعه‌های پایداری تأیید ایمنی دارو در طول عمر قفسه‌ای است. با گذر زمان و کسب تجربیات و دانش‌های روز و سخت‌گیرتر شدن الزامات قانونی در آزاد کردن دارو برای فروش نیل به هدف فوق در دسترس تر خواهد بود. بنابراین، انجام آزمایش‌های پایداری در پیروی از ضوابط و توجه به شرایط آب و هوایی ضروری می‌نماید.

### منابع

1. WHO Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing
2. WHO working document QAS/05. 146 - Stability Studies in a Global Environment
3. ICH guidelines Q1A - Q1F. Stability testing of new APIs and FPPs has been harmonized at global level Sarmentine, a natural herbicide from Piper species with multiple herbicide mechanisms of action.
4. ICH Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products
5. PHOTOSTABILITY OF DRUGS AND DRUG FORMULATIONS Second Edition

پایداری می‌پردازد. به دلیل این که شرایط نگهداری به شرایط پایداری ذاتی هر محصول مرتبط است پروتکل پایداری هر محصول خاص آن محصول می‌باشد. این سند همچنین باید منعکس کننده آب و هوای اقلیمی باشد که دارو در آن به فروش می‌رسد. و مطالعات جامع پایداری متناسب با آن شرایط آب و هوایی انجام شود.

### ■ نقاط زمانی

در مطالعه‌های پایداری بلند مدت توالی زمانی مطالعه باید به اندازه کافی طولانی باشد تا نتایج حاصل پروفایلی از پایداری ماده مؤثره در اختیار گذارد. این توالی در مطالعات پایداری حداقل سه ماه در سال اول و شش ماه در سال دوم و پس از آن هر یک سال می‌باشد.

### ■ ارایه و ثبت داده‌های پایداری

داده‌های حاصل از مطالعه‌های پایداری به شکل جامع و سازمان یافته ثبت و بایگانی شوند. جدول داده‌ها می‌تواند به شکلی سریع گویای روند تغییرات در نقاط زمانی باشد. داده‌های هر بیج جداگانه ثبت می‌شود. زمانی که امکان نمونه برداری در نقاط زمانی مشخص شده (۳،۶،۹،...) فراهم نبوده است. زمان واقعی نمونه برداری برای شروع مطالعه‌ها در برگه فرمت ثبت شود. ارایه گرافیکی داده‌های