

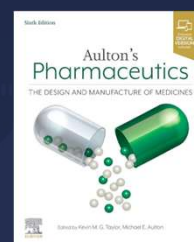


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

VALUTAZIONE DELLA STABILITA' TEMPORALE DELLE FORMULAZIONI

Ass. Prof. Massimiliano Pio di Cagno

06/11/2025



Aulton M. E., Pharmaceutics, the design and manufacture of drugs, Ch.44. Philadelphia: Elsevier 2007

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UnitS

OBBIETTIVI FORMATIVI DELLA LEZIONE

Al termine della lezione, lo studente deve essere in grado di:

- Contestualizzare la stabilità del principio attivo nell'ambito della durata di conservazione «*Shelf-life*»
- Presentare e descrivere alcuni esempi di instabilità chimica;
- Presentare e descrivere alcuni esempi di instabilità fisica;
- Confrontare le cinetiche di degradazione di ordine zero, primo e secondo;
- Ragionare sull'utilità della tempo di emivita per la identificazione della data di scadenza;



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

STABILITÀ DEI PRODOTTI FARMACEUTICI DURANTE CONSERVAZIONE (SHELF-LIFE)

La «shelf-life» è il periodo di tempo durante il quale, se conservato correttamente, si prevede che il prodotto farmaceutico mantenga un'accettabile stabilità chimica, fisica e microbiologica”



3

TIPI DI INSTABILITÀ

Stabilità chimica

Stabilità fisica

Stabilità microbiologica

4

STABILITÀ CHIMICA: TIPI DI REAZIONI DI DEGRADAZIONE CHIMICA

B – Foto instabilità

C – Instabilità termica

A – Instabilità
intrinseca

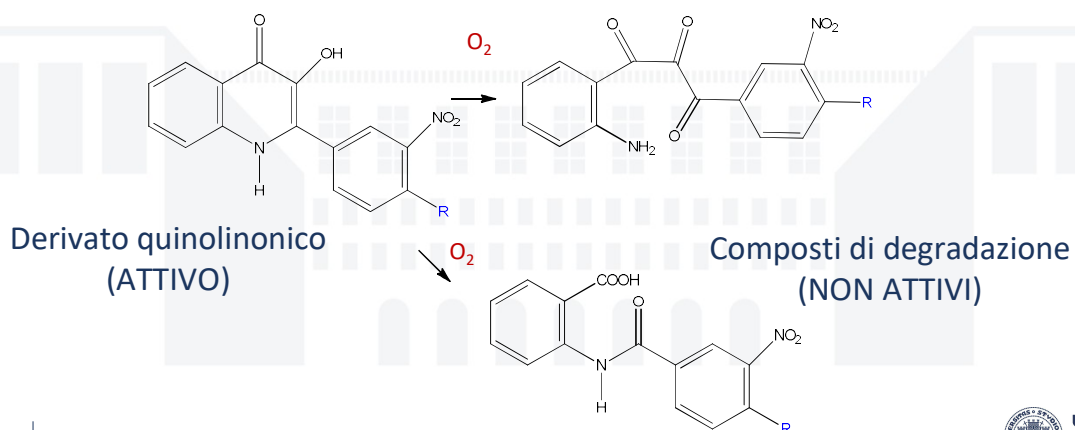
D – Incompatibilità

- Rottura/perdita di gruppi
- Idrolisi
- Ossidazione
- Dimerizzazione e polimerizzazione
- Cambiamenti isomerici
- Racemizzazione

5

INSTABILITÀ CHIMICA: ALCUNI ESEMPI

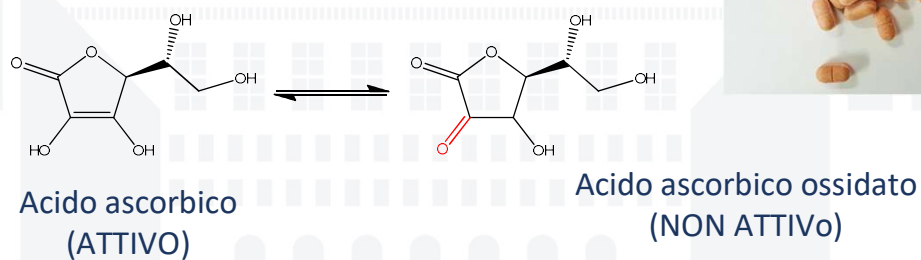
Rottura dell'anello quinolinico



6

INSTABILITÀ CHIMICA: ALCUNI ESEMPI

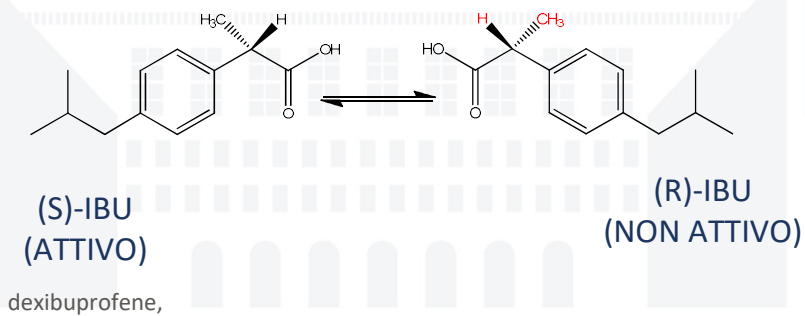
Ossidazione dell'acido ascorbico



7 |

INSTABILITÀ CHIMICA: ALCUNI ESEMPI

Racemizzazione dell'ibuprofene



8 |

CINETICA DI DEGRADAZIONE ATTIVO

La cinetica di degradazione di un attivo si riferisce alla velocità con cui la specie chimica si decompone nel tempo.

Alcuni processi di degradazione possono essere influenzata da fattori come:

- Concentrazione del prodotto
- Temperatura
- Presenza di catalizzatori



CINETICA DI DEGRADAZIONE: RILEVANZA PER MEDICINALI



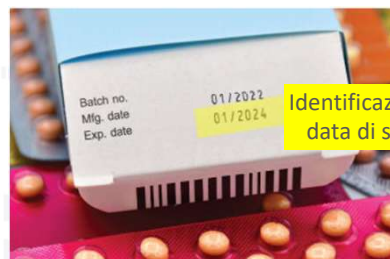
European Medicines Agency

August 2003
CPMP/ICH/2736/99

ICH Topic Q 1 A (R2)
Stability Testing of new Drug Substances and Products

Step 5

NOTE FOR GUIDANCE ON STABILITY TESTING:
STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS
(CPMP/ICH/2736/99)



<https://www.blueinterp.com/blog/expiration-date-tracking/>

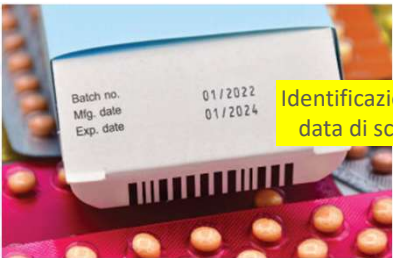
CINETICA DI DEGRADAZIONE: RILEVANZA PER MEDICINALI

1. INTRODUCTION

1.1. Objectives of the Guideline

The following guideline is a revised version of the ICH Q1A guideline and defines the stability data package for a new drug substance or drug product that is sufficient for a registration application within the three regions of the EC, Japan, and the United States. It does not seek necessarily to cover the testing for registration in or export to other areas of the world.

The guideline seeks to exemplify the core stability data package for new drug substances and products, but leaves sufficient flexibility to encompass the variety of different practical situations that may be encountered due to specific scientific considerations and characteristics of the materials being evaluated. Alternative approaches can be used when there are scientifically justifiable reasons.



CINETICA DI DEGRADAZIONE: RILEVANZA PER MEDICINALI

Study	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long term*	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 months
Intermediate**	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 months
Accelerated	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 months

*It is up to the applicant to decide whether long term stability studies are performed at 25 ± 2°C/60% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH.

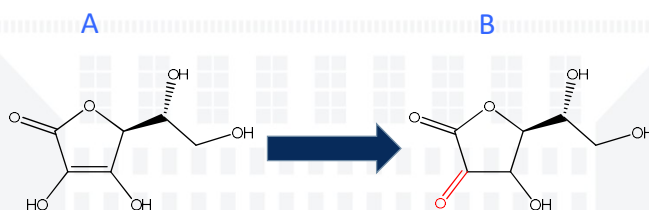
**If 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH is the long-term condition, there is no intermediate condition.



Gli studi di stabilità vengono spesso condotti in modo «accelerato» alterando la temperatura, Questo permette di rendere i test di stabilità più veloci

CINETICHE DI DEGRADAZIONE ATTIVI: LA REAZIONE

Per la reazione di degradazione si intende la trasformazione, in questo caso dell'attivo A nel suo prodotto di degradazione B (inattivo).



1
3

CINETICHE DI DEGRADAZIONE: ORDINE DI REAZIONE

Le cinetiche di degradazione si classificano a seconda dell'ordine di degradazione. Per la reazione di degradazione:



L'ordine della reazione è la potenza (m) a cui viene elevata la concentrazione del prodotto nativo $[A]$ nell'espressione della velocità:

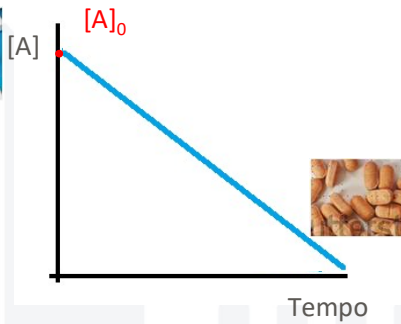
$$\text{Velocità di degradazione}(V_r) = k[A]^m$$

14

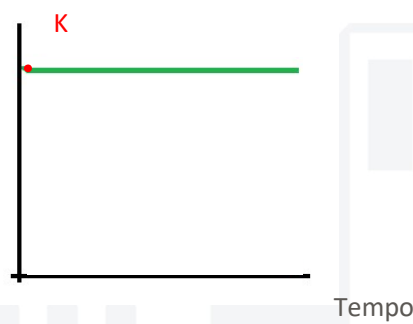
CINETICHE DI DEGRADAZIONE: ORDINE «ZERO» (TEMP. COSTANTE)

$$\frac{d[A]}{dt}(Vr) = -k$$

K come unità risulta
conc/t (e.g. $\mu\text{M}/\text{sec}$)



Velocità di reazione



Funzione
derivata

15

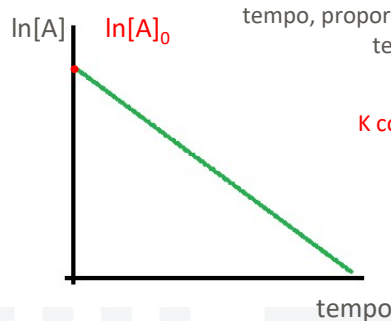
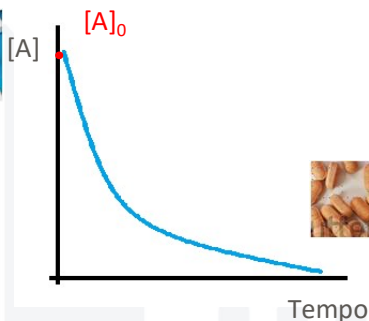


CINETICHE DI DEGRADAZIONE: ORDINE «PRIMO» (TEMP. COSTANTE)

$$\frac{d[A]}{dt}(Vr) = -k[A]$$

Il componente A è molto
abbondante all'inizio e poi cala nel
tempo, proporzionalmente con il
tempo.

K come unità risulta t^{-1}
(e.g., s^{-1})

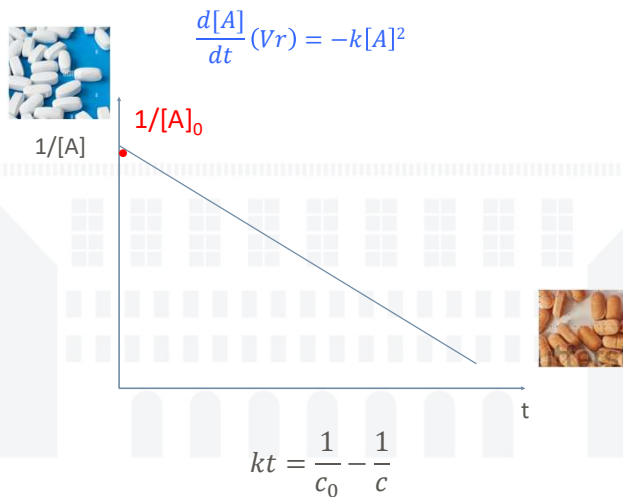


Funzione ln

16



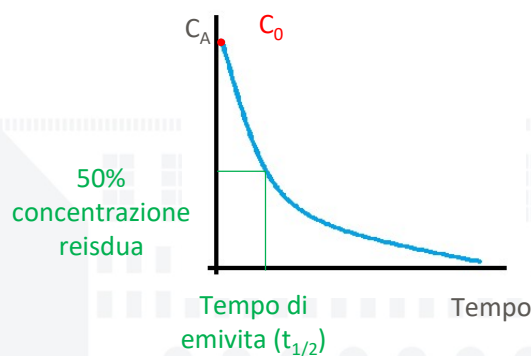
CINETICHE DI DEGRADAZIONE: ORDINE «SECONDO»



K come unità risulta
 $1/\text{conc} * 1/t$
 (e.g., $\mu\text{M}^{-1} * \text{s}^{-1}$)

17

CINETICHE DI DEGRADAZIONE: TEMPO DI EMIVITA (PRIMO ORDINE)



Per gli studi di stabilità del
 primo ordine, (i più comuni)
 è fondamentale identificare
 la costante di reazione

$$C = C_0 e^{-kt}$$

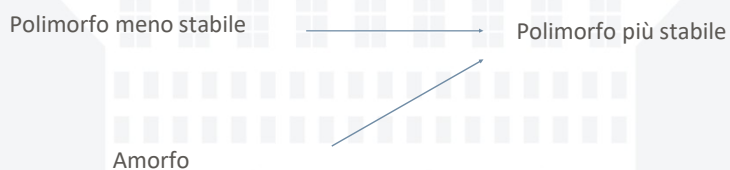
$$Kt = \ln\left[\frac{C_0}{C_0/2}\right]$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K}$$

18

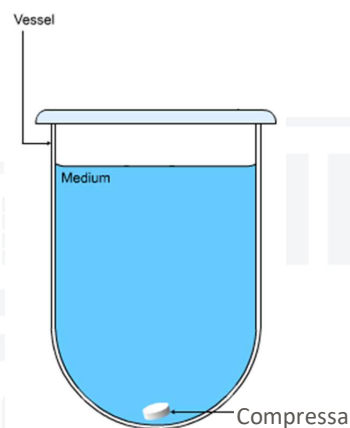
INSTABILITÀ FISICA

La modifica dello stato solido dei farmaci può influenzare importanti proprietà della formulazione come la solubilità e la velocità di dissoluzione dell'API



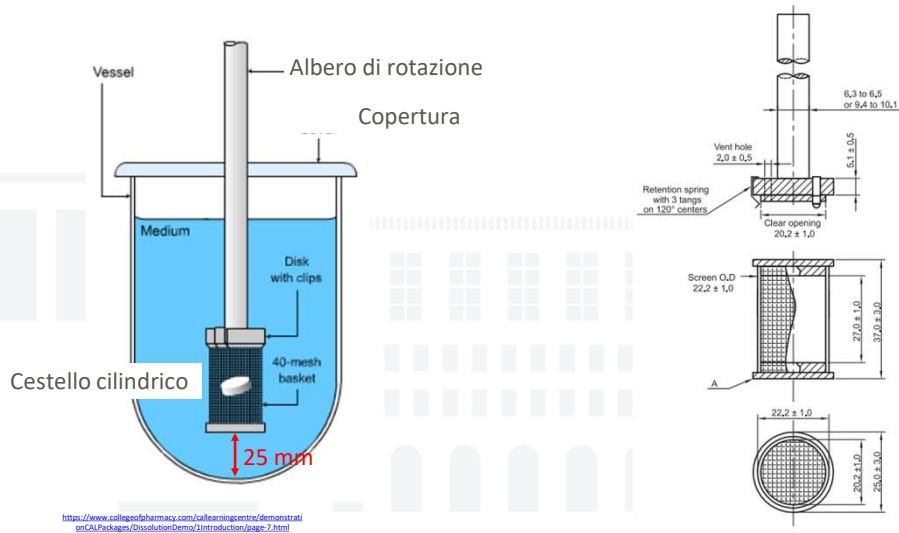
APPARATO DI DISSOLUZIONE

- Il recipiente di dissoluzione, chiamato «vessel», è cilindrico, con fondo emisferico e capacità di 1 L. La sua altezza è di 160-210 mm e il suo diametro interno è di 98-106 mm.



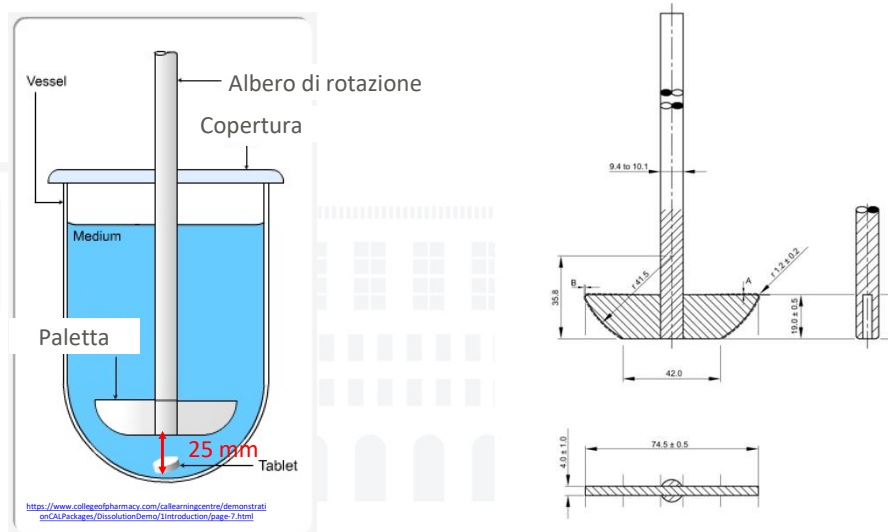
<https://www.collegeofpharmacy.com/callearningcentre/demonstrations/AlPackages/DissolutionDemo/2Introduction/page-7.html>

APPARECCHIO 1 (A CESTELLO)



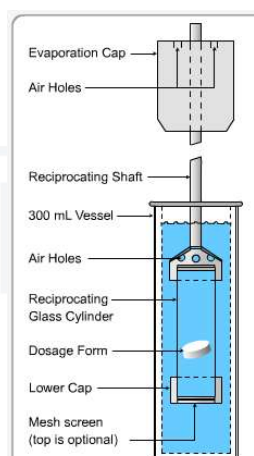
21

APPARECCHIO 2 (A PALETTA)



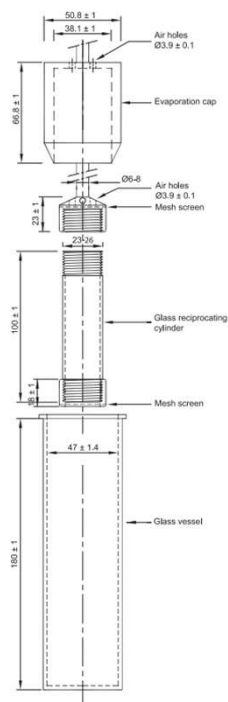
22

APPARECCHIO 3 (A PISTONE)



Per questo tipo di apparato, i vessel sono ridotti in dimensione a 300 mL

<https://www.collegenofarmacy.com/callearningcentre/demonstrations/CA/Packaging/Dissolution/Demo/Introduction/page.7.html>



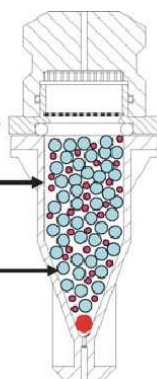
23

APPARECCHIO 4 (A CELLA DI FLUSSO CONTINUO)

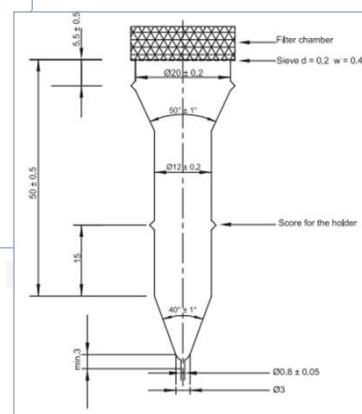
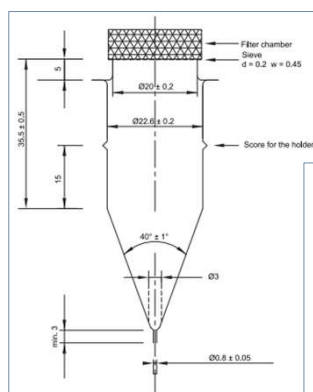
Sistema di filtraggio

Microsfere inerti

Sferette di vetro



Flow-Through Cell



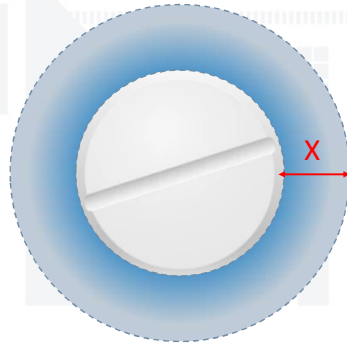
24

APPARECCHIO 4 (A CELLA DI FLUSSO CONTINUO)

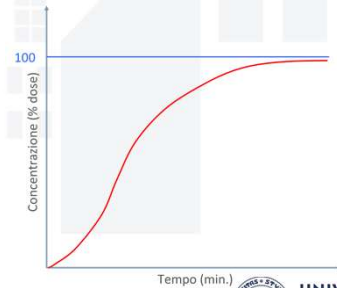
- Perché usarla?

Il suo impiego è specifico nei casi in cui sia importante verificare la dissoluzione in condizioni

«sink»



$$Vd = A * D \frac{(C_0 - C_t)}{x}$$



X: spessore dello strato fisso (o strato di acqua legata, «unstirred water layer, UWL»)

25

METODI

Forme farmaceutiche convenzionali (Apparecchio A o B)

Volume mezzo di dissoluzione: 900 mL

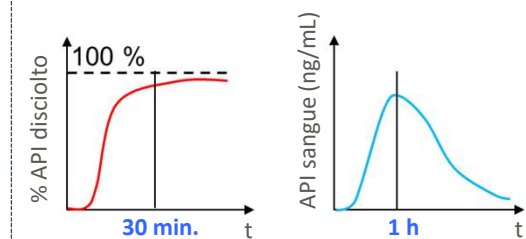
Temperatura: 37.5 °C

Mezzo di dissoluzione: viene utilizzato un mezzo di dissoluzione adatto. Il volume specificato si riferisce a misurazioni effettuate tra 20 °C e 25 °C. Se il mezzo di dissoluzione è una soluzione tamponata, regolare la soluzione in modo che il suo pH sia entro 0,05 unità del pH specificato.

I gas disciolti possono causare la formazione di bolle, che possono modificare i risultati del test.

In tali casi, i gas disciolti devono essere rimossi prima del test

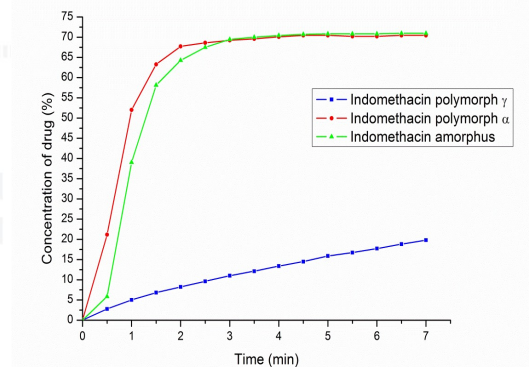
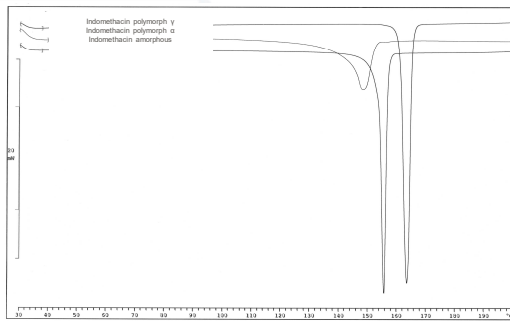
Per riflettere...



26

INSTABILITÀ FISICA: IL CASO DELL'INDOMETACINA

Differential Scanning calorimetry (DSC) e profilo dissolutivo



27

INSTABILITÀ FISICA DELLE FORMULAZIONI

Table 44.2 Physical stability of pharmaceutical products		
Formulation type	Physical instability	Effect on dosage form
All liquid products	Sorption of drug to container or closure Extraction of materials into liquid from container or closure Shedding of particles from glass containers Evaporation of chloroform (used as antimicrobial preservative)	Loss of drug Possible toxicity of extractives Change of pH of solution Poor appearance Potential harm to patient with injection products Microbial contamination
Solutions	Precipitation of drug or degradation products	Poor appearance Loss of efficacy
Suspensions	Caking of sediment Particle growth	Inaccurate dose of drug taken by user Poor appearance Grittiness
Emulsions	Creaming and cracking Reduction in viscosity	Poor appearance Non-homogeneous product Increased risk of creaming and cracking Poor application characteristics for topical products
Ointments Solid dosage forms	Separation of liquid onto surface (bleeding) Polymorphic change Change in disintegration time of dosage form Change in crushing strength Cracking of coated tablets Evaporation of glyceryl trinitrate (nitroglycerin)	Poor appearance Reduced drug dissolution rate May affect drug dissolution May cause change in disintegration time of tablets Poor appearance Loss of protection of enteric-coated products from gastric acid Loss of drug
Transdermal patches	Change in drug release rate Change in patch adhesive characteristics	Changed therapeutic effect Patch may not remain adhered to the skin
Inhalation and nasal aerosols	Change in particle size distribution of emitted dose	Reduced therapeutic effect

28

INSTABILITÀ MICROBIOLOGICA

Fattori che influenzano l'instabilità microbiologica:

- Disponibilità di nutrienti (ad esempio, presenza di zuccheri nelle formulazioni)
- Temperatura di conservazione (temperatura di conservazione errata)
- pH
- Potenziale redox
- Errore nel processo di produzione (ad esempio, sterilizzazione incompleta)
- Fonti di contaminazione
- Materie prime (inclusa l'acqua)
- Ambiente di produzione (inclusa l'atmosfera)
- Personale di produzione

29 |

Master thesis of di Cagno (2008)



CRESCITA MICROBIOLOGICA: CONSEGUENZE FORMULAZIONE

- Modifica dell'aspetto (colore, odore) delle formulazioni;
- Accumulo di gas nella confezione;
- Bolla di anidride carbonica (a seguito della fermentazione degli zuccheri);
- Sul paziente
- Intossicazione (ad esempio febbre, nausea, vomito)
- Morte!!!
- (In caso di formulazioni endovenose, la sterilità (assenza di microrganismi e spore) è obbligatoria e di fondamentale importanza per la sicurezza del paziente.

30 |

Master thesis of di Cagno (2008)



CRESCITA MICROBIOLOGICA: CONSEGUENZE FORMULAZIONE

Table 16.3 Properties and uses of the major groups of antimicrobial chemicals (biocides)

Chemical group	Examples	Mode(s) of action	Principal uses	Advantages	Disadvantages
Alcohols and phenols	Ethanol, isopropanol, benzyl alcohol, chlorbutanol, phenylethyl alcohol, phenoxylethanol, phenol, chloroxytol, chloroxylenol	Membrane damage, protein denaturation, cell lysis	Ethanol and isopropanol as skin antiseptics and disinfectants; other agents variously used as antiseptics, disinfectants and preservatives for injections, and some oral and topical products.	Ethanol, isopropanol and phenol are very water-soluble and have good cleaning properties. Relatively low toxicity. Broad antimicrobial activity.	Several alcohols are flammable. Activity much reduced on dilution, by organic matter and, for phenolics, by high pH. Phenolics absorbed by rubber and plastics. Little or no sporadic activity at room temperature.
Aldehydes	Formaldehyde, glutaraldehyde, orthophthalaldehyde	React with amino and other groups causing protein cross-linking and denaturation	Glutaraldehyde has limited use as a chemosterilant for surgical instruments, and formaldehyde as a gaseous sterilant	Little affected by organic matter. Broad antimicrobial spectrum including spores. Non-corrosive sterilants	Relatively high toxicity may cause respiratory distress and dermatitis
Biguanides	Chlorhexidine	Membrane disruption and cytoplasmic coagulation at high concentration	Antiseptic	Relatively non-toxic. Good activity against Gram-positive bacteria	Less active against Gram-negative bacteria and fungi. Incompatible with many negatively charged materials
Halogens	Hypochlorites, iodine and isotoplers	Interaction with thiol and amino groups causing enzyme and protein damage	Disinfectants	Broad antimicrobial spectrum including spores	Chlorine liberated from hypochlorite is irritant to skin, eyes and lungs. Hypochlorites are corrosive. Iodine stains
Organic acids	Benzoic acid, sorbic acid	Uncoupling agents that prevent the uptake of substrates requiring a proton motive force to enter the cell	Preservatives in oral products	Sufficiently low toxicity for oral use	Activity much diminished with rising pH. Only useful for products with pH lower than approx 5
Organic acid esters (parabens)	Methyl, ethyl, butyl, propyl, benzyl parabens and their salts		Preservatives used principally in topical and oral products and in some injections	Relatively good activity against fungi. Activity little changed with rising pH. Relatively low toxicity	Poor water solubility and a tendency to partition into the oily phase of emulsions. Relatively weak activity against Gram-negative bacteria

Continued

31

Master thesis of di Cagno (2008)

LEZIONE B7.1-QUESITO 1

INDICARE QUALE DELLE SEGUENTI AFFERMAZIONI È QUELLA CORRETTA:

Uno studio di decomposizione per il principio attivo gentamicina in soluzione acquosa a 37 °C ha dato i seguenti risultati:

tempo (min)	conc (μM)
0	0,0199
1	0,0169
2	0,0139
4	0,0089
6	0,0059

Indicare che tipo di ordine di reazione è e calcolare k

32

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno-Uniti

EQUAZIONE DI ARRHENIUS

L'equazione di Arrhenius è una formula che descrive come la velocità di una reazione chimica dipende dalla temperatura.

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

K ha come
unita'

k: Velocità di reazione costante

A: Fattore di frequenza

E_a: Energia di attivazione, ovvero l'energia necessaria per avviare una reazione

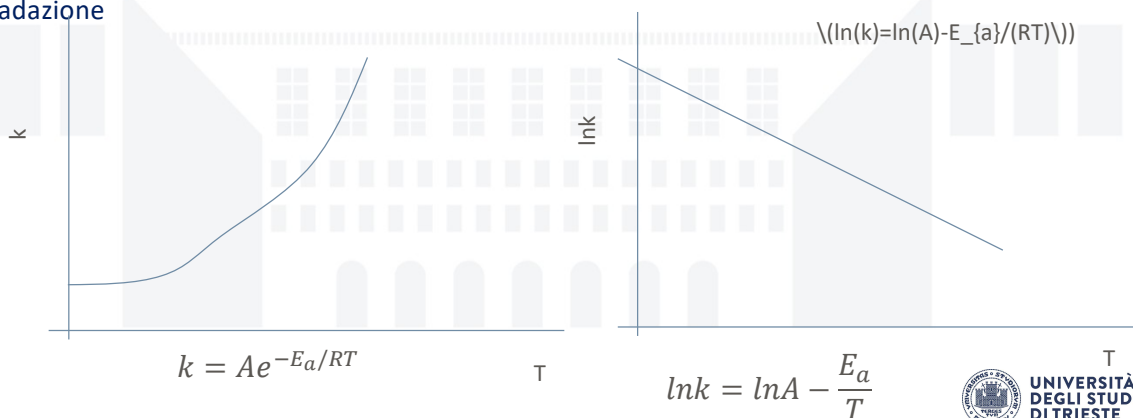
R: Costante universale dei gas (8,314 J/mol K)

T: Temperature in Kelvin

33

EQUAZIONE DI ARRHENIUS

I test di stabilità accelerati utilizzano l'equazione di Arrhenius per prevedere la durata di conservazione di un prodotto esponendolo a temperature elevate per accelerarne la degradazione



34

EQUAZIONE DI ARRHENIUS

L'equazione di Arrhenius viene utilizzata negli studi sulla degradazione dei farmaci per prevederne la durata di conservazione mediante test di stabilità accelerati a temperature elevate.

Misurando la velocità di degradazione a diverse temperature elevate, l'equazione di Arrhenius aiuta a determinare l'energia di attivazione E_a e la costante di velocità K .

Ciò consente di estrapolare la velocità di degradazione a temperature di conservazione più basse e a lungo termine, fornendo una stima della durata di conservazione del farmaco senza dover attendere anni di dati di stabilità in tempo reale.

35

«TAKE HOME MESSAGES»

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

36