

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

Б13 - Медицинска хемија 1

Стабилност лекова

Проф. др Слободан Новокмет

Десета недеља наставе

Зимски семестар школске 2016 / 2017 године

Стабилност лекова

- Дефинише као степен задржавања истих особина фармацеутског облика (у дефинисаним границама) које је поседовао у време израде, у току чувања и употребе.
- Одражава отпорност према различитим хемијским, физичким и микробиолошким агенсима који би могли довести до промене његових особина за време: транспорта, чувања и употребе.
- Фактори који утичу на стабилност лекова су: спољашња средина, активне и / или помоћне супстанце за формулацију, микробиолошка контаминација, контаминација јонима метала (у траговима) - катализатори и амбалажа.

Стабилност лекова

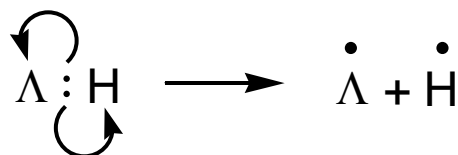
- Фактори спољашње средине су: температура, светлост, кисеоник, влага, угљен-диоксид.
- Фактори активних и/или помоћних супстанци за формулацију су: величина честице лековите супстанце, *pH*-вредност, растворљивост, фотосензитивност, микробиолошка контаминација, контаминација јонима метала (у траговима) - катализатори и амбалажа.
- Лек је хемијски стабилан када не постоји било који облик деградације једињења које је садржајна целина у формулацији лека (активна супстанца и помоћне супстанце).
- Хемијском деградацијом нарушава се физичко-хемијска стабилност лека.

Хемијска деградација - оксидација

- Оксидација је процес у коме атом повећава број веза са кисеоником, смањује број веза са водоником или губи одговарајући број електрона.
- Другим речима, процес оксидације подразумева елиминацију једног електропозитивног атома, радикала или електрона или адицију електронегативног атома или радикала.
- Важна чињеница која се тиче стабилности лекова јесте да слободни радикали садрже два неспарена електрона која могу да иницирају ланчане реакције и доведу до деградације молекула лека.
- Ове деградационе реакције су често катализоване повишеном температуром, јонима метала, пероксидима и присуством светлости.
- Једињења која су најчешће подложна деградационим реакцијама овог типа су феноли (морфин), катехоламини (адреналин и норадреналин), полинезасићена једињења попут уља, масти и липосолубилних витамина (витамин А и Е).

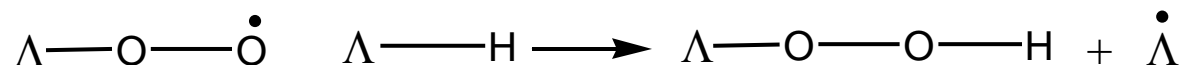
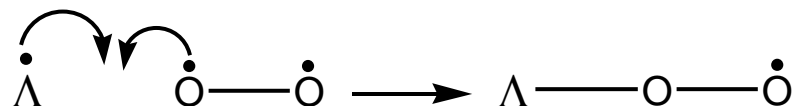
Хемијска деградација - аутооксидација

- Слободно-радикалске реакције оксидација називају се **аутооксидације** и најчешћи је тип оксидације који се јавља код лекова.
- Ова ланчана радикалска реакција одвија се под дејством молекулског кисеоника из ваздуха и састоји се из 3 фазе: иницијације, пропације и терминације.
- **Иницијација** је хомолитичко раскидање (хомолиза) ковалентне везе при чему настају слободни радикали. Иницирана је дејством светлости, при чему је убразавају повишена температура или присуство јона прелазних метала.



Хемијска деградација - аутооксидација

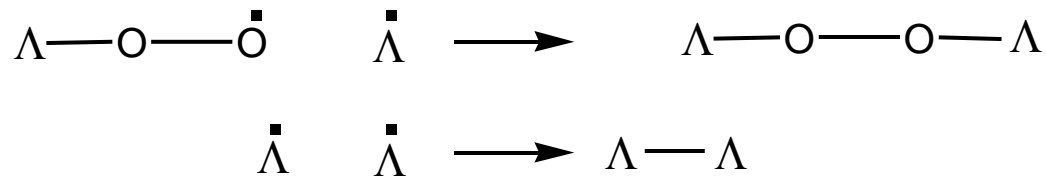
- **Пропагација** представља реакцију између насталих радикалских честица (слободних радикала) при чему настају врло реактивни пероксиди и хидроксипероксиди.



- Хидроксипероксиди могу даље да се разлажу на алдехиде и кетоне. Ужегао мирис масти и уља потиче од алдехида, кетона или масних киселина кратког ланца који су производи распадања хидроксипероксида (ROOH).

Хемијска деградација - аутооксидација

- **Терминација** представља реакцију између слободних радикала и грађење ковалентне везе.



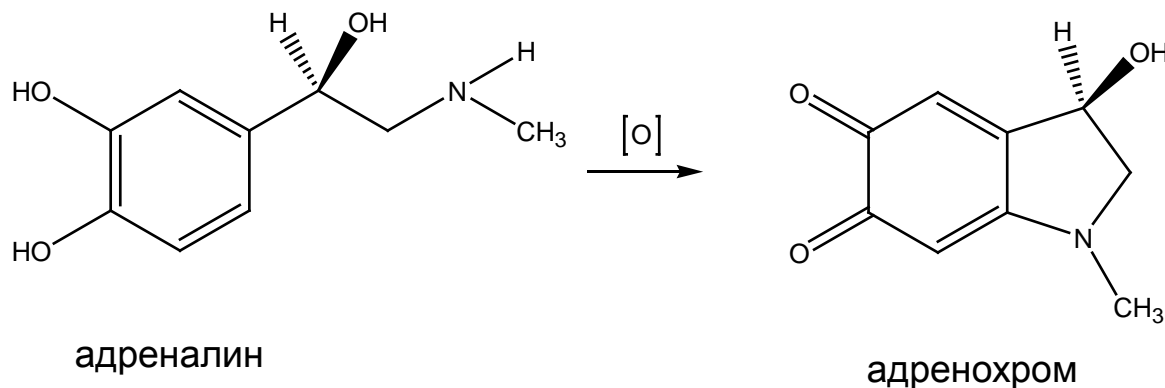
- У овој фази, зауставља се ланчана реакција и настају стабилни производи.

Хемијска деградација - оксидација

- Лекови који су подложни оксидацији C-H веза су етри (оксидују се до експлозивних пероксида), алифатични амини (оксидују у α -положају водониковог атома) и алдехиди (оксидују се до карбонских и пероксо киселина).
- Лекови који су подложни оксидацији O-H веза су феноли а N-H веза су ароматични амини. Оксидација N-H везе код ароматичних амина одвија се слично оксидацији фенолне OH-групе.
- Оксидација фенола резултује смешом различитих производа. *pH*-вредност на којој се чувају феноли је значајна управо због настајања феноксног јона, који настаје на високој *pH*-вредности и лако се оксидује до фенокси-радикала. Лекови који садрже фенолну OH-групу су морфин, парацетамол, салбутамол, и други.
- Лекови који садрже две фенолне групе OH-групе (адреналин, норадреналин, изопреналин) су посебно подложни оксидацији и формулишу се на киселој *pH*-вредности. Наведена једињења су безбојне кристалне супстанце (бели прашак) које тамне када се изложе ваздуху.

Пример - оксидација адреналина

- Адреналин се оксидује у адренохром, црвене боје, који може даље да полимеризује у црно једињење попут меланина - природни пигмент.
- Зато се инјекције адреналина које су розе боје или садрже кристале црне супстанце, одбацују.

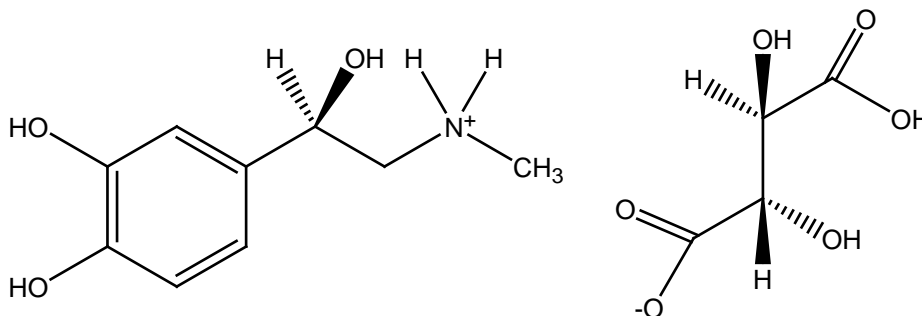


Превенција од процеса оксидације

- Употреба инертне атмосфере у фармацеутским контејнерима (коришћење азота или аргона).
- Употреба контејнера од ћилибарског или обојеног стакла (ћилибарско стакло не пропушта светлост таласне дужине $<470\text{nm}$). Избегавање контакта фармацеутски активне супстанце са јонима метала (Fe, Co, Ni, Cu), јер катализују реакцију оксидације (нпр.: Cu у количини од 0,05 ppm иницира аутооксидацију масти).
- Употреба хелатних супстанци (EDTA или Na_2EDTA) када не може да се избегне контакт са јонима метала.
- Употреба антиоксиданаса у ниским концентрацијама ради спречавања или одлагања ланчаних реакција. Најчешћи антиоксиданси: натријум-бисулфит, витамин Ц, пропил-галат, аскорбил-палмитат, терц-бутил-хидрокси-толуен.

Пример - спречавање оксидације адреналина

- Адреналин за инјекцију се формулише у облику киселог тартарата који у воденом раствору даје pH -вредност око 3.
- Кисели тартарат се назива зато јер је само једна карбоксилна група винске киселине естерификована са адреналином, док је друга слободна и она даје кисео карактер раствору.



адреналин кисели тартарат

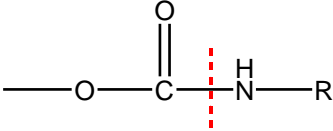
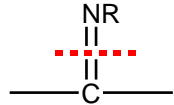
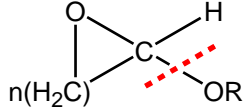
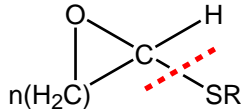
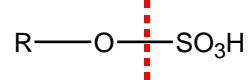
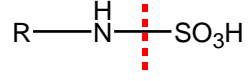
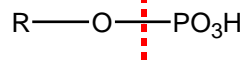
Аутоксидација масти и уља

- Стабилност уља је јако важна поготово када се ради о уљима која се користе у формулацији интрамускуларних депо-инјекција са неполарним активним супстанцама (нпр.: стероидна контрацептивна средства и неуролептички транквилизери).
- У састав уља која се користе за формулацију наведених инјекција улази кикирикијево, маслиново, рицинусово уље и етил-олеат. Уколико се ова уља користе парентерално, морају да буду хемијски чиста и асептична.
- Биљна уља су често смеше хемијски сличних једињења и зато је неопходно да се изврше посебне фармацеутске анализе (нпр.: одређивање њиховог киселинског и сапонификационог броја).
- Процес аутоксидације масти и уља представља оксидацију незасићених масних киселина, које улазе у њихов хемијски састав: апсорпција кисеоника из ваздуха и полимеризација добијених пероксида.

Хемијска деградација - хидролиза

Структура	Функционална група	Пример фармацеутски активне супстанце
	естар	етил-олеат, аспирин, прокаин
	лактон	варфарин, нистатин, дигоксин, дигитоксин
	тиоестар	спиронолактон
	амид	никотинамид, парацетамол, прокаинамид
	имид	фенитоин, барбитурати, рибофлавин
	лактам	пеницилини, цефалоспорини

Хемијска деградација - хидролиза

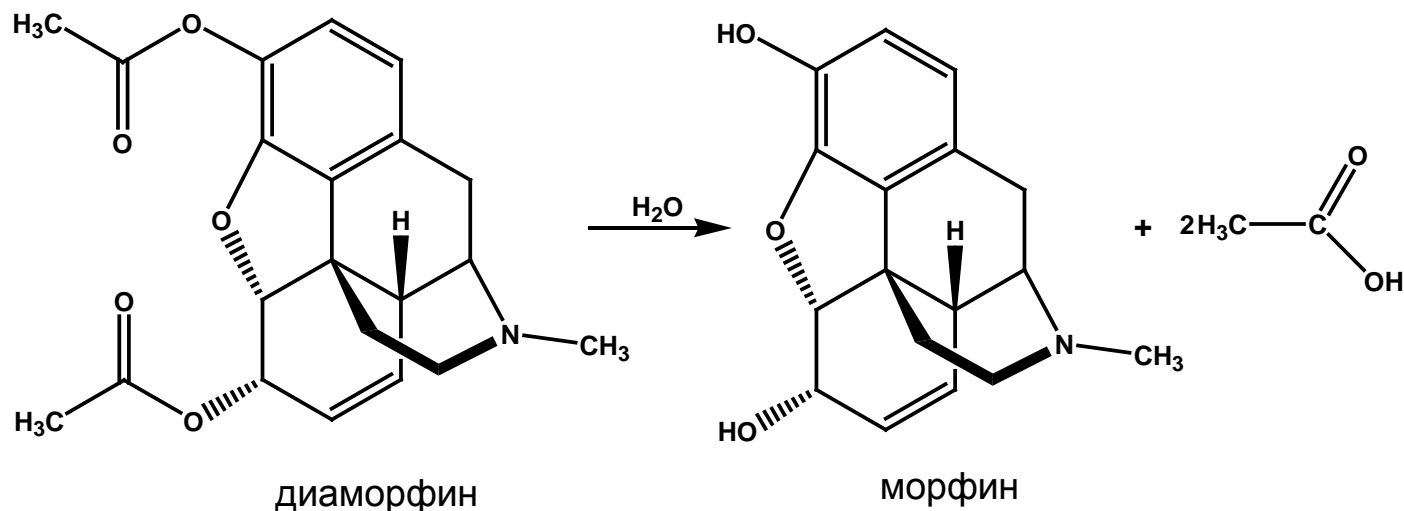
Структура	Функционална група	Пример фармацеутски активне супстанце
	уретан (карбамат)	карбахол, неостигмин, карбимазол
	имин	дiazepam, пралидоским
	ацетал	дигоксин, алдостерон
	тиоацетал	линкомицин, клиндамицин
	сулфонат	хепарин
	сулфамат	
	фосфоестар	натријум-хидрокортизон фосфат

Хемијска деградација - хидролиза

- Хидролиза представља реакцију са молекулима воде при чему долази до разградње хемијских веза.
- Хидролизису подложне супстанце у воденим растворима. Већина функционалних група у молекулима лекова су подложне процесу хидролизе, од којих су најчешће естарске и амидне.
- Хидролиза естара и амида одвија се нуклеофилним нападом на угљеников атом карбонилне групе што доводи до елиминације (хидролитичке деградације) C-O или C-N веза.
- Хидролитичка деградација може бити катализована H^+ јонима, OH^- јонима, киселим или базним средствима која су саставни део пуфера и поспешује се на повишеној температури.

Пример - хидролиза диаморфина

- Диаморфин је диацетат морфина и користи се као опиодни аналгетик, формулисан у облику раствора. Ацетатне-групе у молекулу диаморфина, повећавају липофилност молекула и подложне су хидролизи.
- Зато се инјекције диаморфина припремају растварањем чврсте супстанце *ex tempore*. Диаморфин садржи бензилне водоникове атоме -CH₂-групе који су подложни оксидацији. Зато се диаморфин чува у добро затвореној амбалажи заштићеној од светлости.



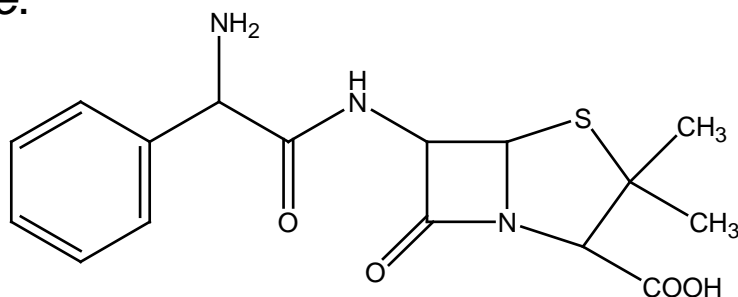
Пример - хидролиза аспирина

- За хидролизу аспирина довољна је влага из ваздуха.
- Мирис винског сићета које се јавља у бочицама са аспирином, представља индикацију да је процес хидролизе у току.

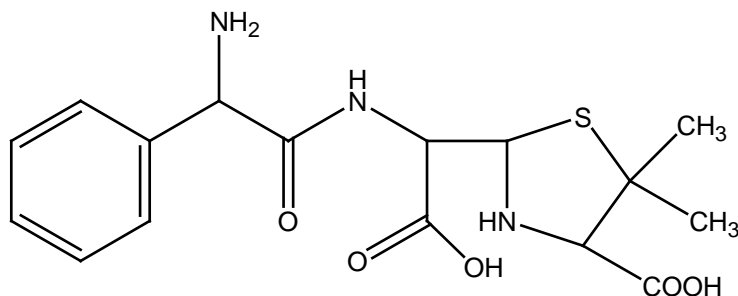
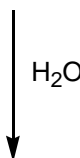


Пример - хидролиза ампицилина

- Пеницилин (антибиотик) подложен је хидролизи у воденој средини, конкретно његов β -лактамски прстен због угаоног напона.
- Зато се пенцилин формулише у облику сувог гранулата и припрема за употребу *ex tempore*.



ампицилин



дериват пеницилне киселине

Стабилизација лекова од процеса хидролизе

- Подешавањем pH вредности у току формулације при којој је фармацеутски активна супстанца најстабилнија.
- Промена диелектричне константе додатком неводених растварача (пропилен-гликол, алкохол, глицерин).
- Смањење растворљивости фармацеутски активне супстанце.
- Додавањем састојака који са леком граде комплекс (нпр., кофеин и бензокаин).
- Модификација хемијске структуре лека.

Остали облици хемијске деградације

Реакција	Пример фармацеутски активне супстанце
Хидратација	алкалоиди из ражи
Фотохемијска деградација	амјодарон, кетопрофен, нифедипин
Полимеризација	ампицилин
Димеризација	морфин
Изомеризација	адреналин, тетрациклин, витамин А