

STABILNOST LEKOVA

Prof. dr Jelena Cvejić

Uvod

Farmaceutski preparati su lekovite supstance koje poseduju farmakološku aktivnost ili dozirane forme koja sadrže lekovite supstance, namenjene za terapijsku upotrebu.

Neke lekovite supstance, zahvaljujući fragilnosti njihove hemijske strukture, podležu hemijskoj degradaciji pod raznim uslovima, dok druge podležu fizičkim degradacionim promenama, što vodi do različitih promena u njihovom fizičkom stanju.

Hemijska i fizička degradacija lekovitih supstanci može dovesti do različitih promena, kao rezultat čega se javljaju:

- promenjena terapijska aktivnost
- toksikološki efekti

Terapijska upotreba farmaceutskih preparata se bazira na njihovoj efikasnosti i bezbednosti, tako da kvalitet mora biti održan pod različitim uslovima, za vreme proizvodnje, pakovanja, transporta, čuvanja u veletrgovinama, čuvanja u apotekama, čuvanja kod kuće (za vreme upotrebe).

Stabilnost farmaceutskog preparata je definisana kao sposobnost preparata da u određenom vremenu (rok upotrebe), čuvan na određeni način (način čuvanja) zadrži unutar propisanih granica iste osobine i karakteristike koje je posedovao kada je proizveden.

Generalno je definisano pet tipova stabilnosti:

- hemijska
- fizička
- mikrobiološka
- terapijska
- toksikološka

Tabela. Kriterijumi za prihvatljiv nivo stabilnosti

Tip stabilnosti	Zahtevi koji moraju da budu zadovoljeni u propisanom periodu čuvanja
Hemijska	Aktivna komponenta/e zadržavaju hemijski integritet i propisanu jačinu unutar propisanih granica

Fizička	Originalne fizičke karakteristike, uključujući izgled, konzistenciju, ujednačenost, rastvorljivost su zadržane
Mikrobiološka	Sterilnost ili otpornost na rast mikroorganizama su sačuvani u skladu sa propisanim zahtevima; prisutni antimikrobni agensi zadržavaju efikasnost unutar propisanih granica.
Terapeutska	Terapeutski efekat ostaje nepromenjen
Toksikološka	Ne pojavljuje se značajno povećanje toksičnosti

Hemijska stabilnost

Nestabilnost koja najlakše može da se objasni i koja je najviše proučavana je gubitak lekovite supstance (smanjivanje jačine) kroz hemijske reakcije, što u krajnjoj liniji rezultira redukcijom potencije.

Određivanje količine “izgubljene” lekovite supstance je važno iz sledećih razloga:

1. Smanjuje se jačina leka (terapeutska aktivnost)

Donja prihvaćena granica za sadržaj aktivne komponente, do isteka roka upotrebe iznosi 90 % od deklarisanog sadržaja, pod uslovom da degradacioni produkti nisu toksični)

2. Degradacioni produkti mogu biti toksični

Važno je odrediti ne samo koja količina supstance je “izgubljena” nego i koji su degradacioni produkti.

3. Degradacija doprinosi da preparat postane estetski neprihvatljiv

Kod nekih preparata promena boje ili mirisa ukazuje na određene degradacione promene. Ukoliko se u proizvodu dese značajne promene boje ili mirisa može se sumnjati da je falsifikovan.

Moguće i stvaranje neprihvatljivog mirisa. Degradacija proizvoda u isparljivi produkt sa sumporom - jak miris i u malim količinama, za aplikaciju kao nazalni sprej nemoguće.

4. Ako je preparat namenjen za oralnu primenu, iako je stabiliziran u postojećoj formulaciji, mora biti potvrđena njegova stabilnost pod kiselim pH uslovima (gastrointestinalni trakt).

Većina supstanci je stabilna na neutralnim pH vrednostima (pH u malom intestinumu), ali može biti nestabilna i podložna degradaciji u stomaku (pH 1-2).

Putevi hemijske degradacije

Mogući putevi hemijske degradacije su:

- hidroliza
- oksidacija
- dehidratacija
- izomerizacija i racemizacija
- eliminacija
- fotodegradacija
- kompleksne interakcije sa ekscipiensima i sa drugim supstancama (*primeri: reakcije bisulfitna – antioksidans; reakcije amina sa reducirajućim šećerima*)

Hidroliza

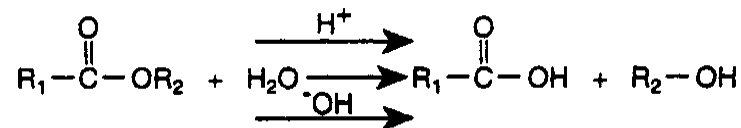
Za većinu parenteralnih proizvoda lek dolazi u kontakt sa vodom, a čak i u čvrstom obliku vlaga je često prisutna. Tako je najčešća reakcija degradacije kod lekovitih supstanci hidroliza. Hidroliza je često glavni put degradacije lekovitih supstanci koje u svojoj strukturi imaju estarske ili amidne funkcionalne grupe. Hidroliza može biti kiselo i bazno katalizovana, u tom sličaju reakcija protiče brže, a samim tim i degradacija supstance.

Mnogi lekovi su slabe kiseline ili baze, prevedeni u soli. Soli slabih baza i jakih kiselina kiselo hidrolizuju oslobadajući H⁺ jone, dok soli slabih kiselina i jakih baza bazno hidrolizuju oslobadajući OH⁻ jone koji tom prilikom katalizuju, tj ubrzavaju hidrolizu (degradaciju) leka.

Hidroliza estara

Mnogi lekovi sadrže estarsku vezu. Estar – karboksilna kiselina i različiti alkoholi.

Hidroliza estara – nukleofilni napad hidroksidnog jona ili vode na estar



Slika. Hidroliza estara karboksilne kiseline

Brzina reakcije degradacije zavisi od:

- ✓ karakteristika supstituenata R1 i R2

elektron donorske grupe (npr. alkil grupe) inhibiraju hidrolizu a akceptorske je podstiču (menja se gustina parcijalnog naelektrisanja na ugljeniku)

✓ sternih faktora

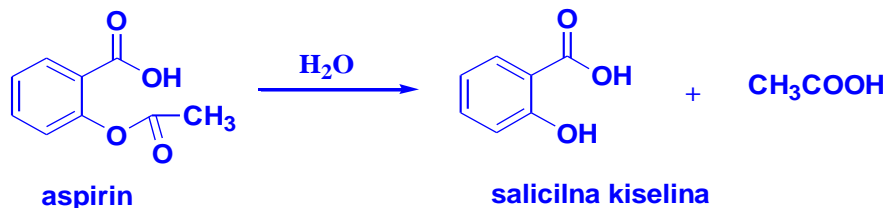
veće grupe smanjuju brzinu degradacije (kada se *n*-propil zameni *iso*-propil grupom brzina reakcije se smanjuje 5x)

✓ prisustva i blizine električnog naboja

Primer 1.

Aspirin - acetil ester salicilne kiseline, podložan hidrolizi. Vlažnost u vazduhu može izazvati značajnu degradaciju. Otvorena bočica aspirina može mirisati na sirće zbog hidrolizom oslobodjene sirćetne kiseline.

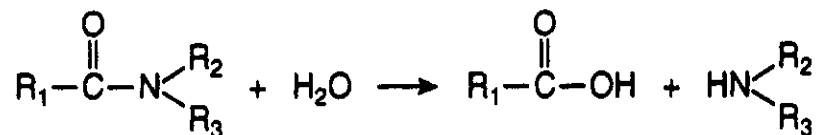
Razgradnja pospešena u uslovima povećane vlažnosti i toplote



Slika. Hidroliza aspirina

Hidroliza amida

Amidne veze su manje podložne hidrolizi od estarskih zato što je karbonilni ugljenik u amidnoj vezi manje elektrofilan, i odlazeća grupa (amin) je lošija odlazeća grupa.



Slika. Hidroliza amida

Hidrolizom se stvaraju odgovarajući amini i kiseline.

β -laktamski antibiotici, kao penicilini i cefalosporini, koji su ciklični amidi – laktami, podležu brzom hidrolitičkom otvaranju prstena. β -laktamski prsten nestabilniji, u svojoj cikličnoj strukturi uglovi $\sim 90^\circ$, dok je kod acikličnih amida ugao veza 120° .

Te supstance u svojoj strukturi imaju i laktamsku i amidnu vezu, od kojih je laktam podložniji degradaciji.

β -laktamski antibiotici, i penicilini i cefalosporini lakše podležu degradaciji u poredjenju sa ostalim amidima. Tome najviše doprinose elektronski faktori. Penicilinski i cefalosporinski antibiotici su nestabilni kao vodeni rastvori. Čuvaju se u obliku suvog praha koji se rastvara pre upotrebe (može se čuvati u frižideru 7 dana). Degradacioni proizvod neaktivan kao antibiotik.

Oksidacija

Oksidacija je dobro poznata reakcija degradacije farmaceutskih preparata. Odigrava se uz prisustvo molekuskog kiseonika, često i u blagim uslovima. Katalizatori oksidacije su svetlost, temperatura, metalni joni, peroksidi.

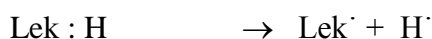
Tipovi lekova koji najčešće podležu oksidativnoj degradaciji su fenoli (morfin, kateholamini - adrenalin, noradrenalin) i polinezasićena jedinjenja (ulja, masti, vitamini rastvorni u mastima (A, E).

Stabilnost slobodnih radikala

U odnosu na strukturu lekovite supstance, mogu se predvideti centri (mesta u molekulu) podložni oksidativnoj degradaciji.

Autooksidacija – proces u kom najčešće dolazi do kidanja veze između H i nekog drugog atoma (najčešće ugljenika).

Lakše dolazi do homolitičkog nego heterolitičkog cepanja veze. Ukoliko je to omogućeno, lek je podložniji autooksidaciji.



homolitičko cepanje

Neki slobodni radikali su stabilniji od drugih, oni se lakše formiraju, i postojaniji su. Što je slobodni radikal stabilniji, ima veću mogućnost učešća u hemijskoj reakciji.

Stabilnost slobodnih radikala $3^{\circ} > 2^{\circ} > 1^{\circ} > \text{CH}_3^{\cdot}$

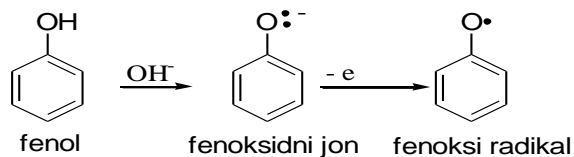
Nesparen elektron može biti stabilisan rezonancom, i tako učestvovati u brojnim oksidacionim mehanizmina.

Lekovi osetljivi na oksidaciju C-H veze su :

- etri (formiraju perokside)
- alifatični amini (oksidacija se dešava na vodoniku)
- aldehidi (oksiduju se do karboksilnih i peroksi kiselina)

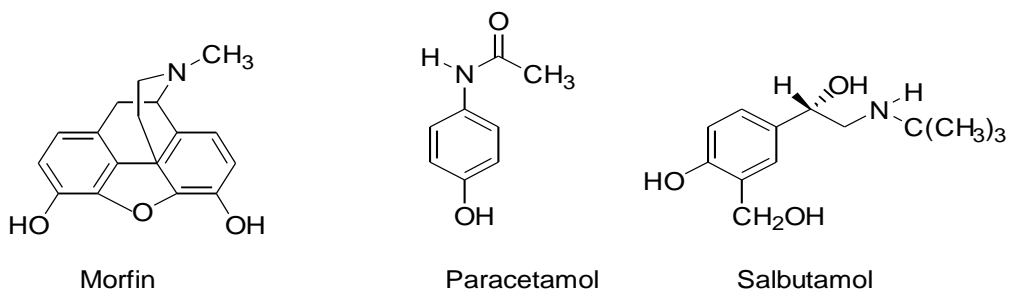
Takodje, veze O-H u fenolima, i N-H u aromatičnim aminima su podložne oksidaciji.

Fenoksidni jon na visokom pH lako oksiduje do radikala zbog formiranja fenoksidnog anjona.



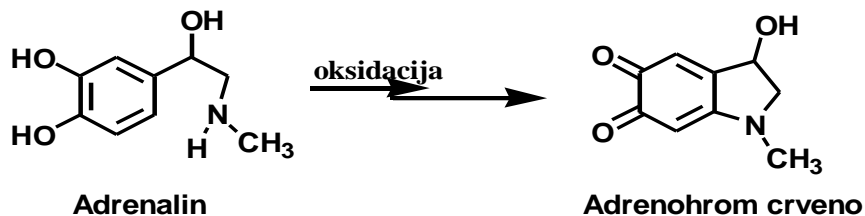
Primeri lekova koji sadrže fenolne grupe :

morfin (i srodni opijati)
paracetamol
salbutamol

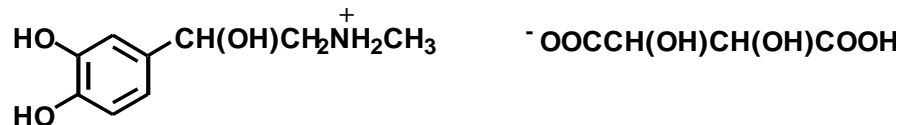


Primer lekova koji u strukturi sadrže dve fenolne grupe

Adrenalin i kateholamini kao noradrenalin i izoprenalin su posebno podložni oksidaciji i treba da budu pripremani na kiselom pH. To su bele kristalne supstance, koje stajanjem na vazduhu potamne zbog formiranja produkata nastalih oksidativnom degradacijom. Adrenalin oksidacijom prelazi u crveno jedinjenje adrenohrom koje dalje može da polimeriše pri čemu se formira crno jedinjenje slično melaninu, prirodnom pigmentu kože.



Adrenalin za injektovanje se priprema u obliku kiselog tartarata, radi održavanja kiselog pH (rastvor pH oko 3) obzirom da se fenoli lakše oksidišu u baznoj sredini gde dolazi do jonizacije.



Adrenalin kiseli tartarat

Mehanizam oksidacije lekovite supstance zavisi od hemijske strukture supstance kao i od prisustva reaktivnih speciosa kiseonika ili drugih oksidacionih sredstava.

Prevenција oksidativne degradacije

Odsustvo kiseonika

Kiseonik prisutan u vazduhu može izazvati oksidativnu degradaciju supstance. Prilikom punjenja ambalaže može se zameniti kiseonik nekim inertnim atmosferskim gasom, npr. azotom ili argonom. Takodje, posuda treba da bude dobro napunjenja proizvodom i dobro zatvorena.

Korišćenje tamnih ili obojenih posuda

Zatamnjeno staklo ne propušta svetlost $\lambda < 470 \text{ nm}$.

Specijalne formulacije kao što su sprejevi za inhalaciju se pakuju u zatvorene aluminijumske posude koje takodje štite od svetlosti.

Korišćenje helatnih agenasa

Reakcije oksidacije su katalizovane metalnim jonima M^+ (0.05 ppm. Cu^{2+} može inicirati razgradnju masti). Zato se koristi posude od nerđajućeg čelika i staklo.

Ukoliko prisustvo M^+ ne može da bude izbegnuto mogu se dodati helatni agensi, kao što je di-Na EDTA za njihovo uklanjanje.

Korišćenje antioksidanasa

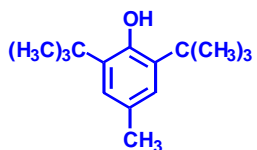
Antioksidansi su supstance koje lako oksiduju, hvataju slobodne radikale.

Ne održavaju lanac degradacionih reakcija.

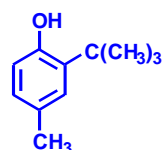
Služe za očuvanje lekovite supstance tj. kao zaštita od njene oksidacije.

Fenoli se često koriste kao antioksidansi

- butilovani hidrositoluen
- butilovani hidrosianizol



butilovani hidrositoluen



butilovani hidrosianizol

Askorbinska kiselina (vitamin C) takodje ima antioksidantnu funkciju

Faktori koji utiču na hemijsku stabilnost

- Molekulska struktura leka
- Temperatura
- pH
- Vlaga
- Svetlost
- Aditivi
- Ekscipijenti
- Ostali faktori iz okruženja

U slučaju degradacije u čvrstoj fazi, važne su osobine supstance kao što su tačka topljenja, higroskopnost i kristalizacija. Takođe, mehaničke sile kao što su pritisak i mlevenje, mogu uticati na stabilnost supstance.

Osnovni principi kinetike

Brzina hemijske reakcije predstavlja brzinu kojom reaktanti (aktivna komponenta) podlezu hemijskim promenama.

Brzina hemijske reakcije se prati preko promene koncentracije reaktanta ili produkta u funkciji vremena.

$$-dc/dt = Kc$$

K - konstanta brzine hemijske reakcije

Red reakcije predstavlja zbir stepeni na koje su stepenovane koncentracije reaktanata u jednačini za brzinu reakcije.

Hemijska nestabilnost, posmatrana kroz moguće hemijske reakcije, može da se odvija kao reakcija:

- nultog reda - brzina hemijske reakcije ne zavisi od koncentracije reaktanata
- prvog reda - brzina hemijske reakcije na određenoj temperaturi zavisi upravo proporcionalno od koncentracije reaktanta
- drugog reda - brzina hemijske reakcije na određenoj temperaturi zavisi od koncentracije jednog ili više reaktanata, čiji zbir stepeni iznosi 2

Reakcije degradacije aktivnih komponenti se najčešće odvijaju prema kinetici prvog reda. Najjednostavniji koncept hemijske i fizičke reakcije je slučaj kada lek reaguje (D – drug) i formira produkt (P)



Uloga molekulske strukture

Molekulska struktura lekovite supstance određuje put / mehanizam degradacije, i supstituenti u blizini reakcionog centra mogu imati veliki uticaj na reaktivnost. Za mnoge hemijske reakcije sterni faktori mogu biti veoma značajni.

Temperatura

Temperatura je jedan od glavnih faktora koji utiču na stabilnost leka. Temperatura je značajan parametar obzirom da se većina reakcija odigrava brže na povećanoj temperaturi. Podaci o tome koliko se brzina ili konstanta reakcije menjaju sa temperaturom u kvantitativnom obliku može omogućiti predviđanje stabilnosti na različitim temperaturama.

pH

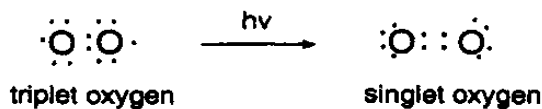
Nakon temperature, pH vrednost je drugi po važnosti faktor koji utiče na degradaciju leka. Efekat pH vrednosti na degradaciju leka se objašnjava katalitičkim efektom koji hidronijum ili hidroksilni joni imaju na različite reakcije.

pH utiče na degradaciju leka pošto je većina degradacionih puteva kiselo ili bazno katalizovana. Voda sama po sebi je takodje kritičan reaktant. Neke reakcije su pH zavisne jer će frakcija bilo koje vrste prisutne u kiselom ili baznom obliku zavisiti od njene konstante disocijacije i pH vrednosti. Takodje, kod jonizujućih lekova, frakcija leka prisutna u nekom obliku (jonizovanom ili ne) zavisi od pH.

Kiseonik

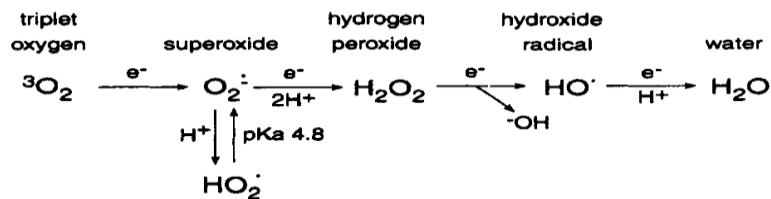
Kinetika oksidacije lekovitih supstanci zavisi od dostupnosti kiseonika. Takodje, neke fotoreakcije fotodegradacije uključuju fotooksidativne mehanizme koji zavise od koncentracije kiseonika.

Kiseonik postoji u različitim oblicima. U osnovnom stanju on postoji kao diradikal, ili takozvani tripletni kiseonik koji svetlošću može biti pobudjen u singletni kiseonik. Singletni kiseonik kao oksidans može napadati dvostruke veze.



Šema. Aktivacija tripletnog kiseonika u singletni

Kiseonik takodje može formirati druge oksidativne vrste. Hidrogen peroksid je specifičan oksidans, dok je hidroksid radikal viskoko reaktivan ali niske selektivnosti.



Šema. Različite kiseonične vrste sposobne za katalizovanje reakcije

Generalno, oksidacija se ne odnosi samo na na ekspoziciju oksidativno labilnog leka kiseoniku, nego takodje uslovima koji favorizuju oksidaciju kao što je fotoliza, prisustvo različitih kiseoničnih vrsta, drugih radikala, metalnih jona i pro-oksidanata.

Svetlost

Broj i talasna dužina upadnih fotona utiču na brzinu fotodegradacije lekova. Izučavanje kvantitativnog efekta svetlosti nije jednostavno jer svetlosni izvori imaju različitu spektralnu distribuciju.

Fotodegradacija lekovitih supstanci veoma zavisi od spektralnih osobina supstance i spektralne distribucije svetlosnog izvora.

Kristalno stanje i polimorfizam kod čvrstih lekova

Na hemijsku stabilnost čvrstih lekova utiče kristalno stanje leka.

Mnoge lekovite supstance mogu postojati u različitim polimorfnim formama. Svako kristalno stanje supstance ima različitu slobodnu energiju osnovnog stanja i različitu reaktivnost.

Razlog smanjene hemijske stabilnosti čvrstih lekova formiranih mehaničkim stresom kao što je mlevenje je verovatno promena kristalnog stanja.

Vlaga

Na degradaciju lekova u heterogenim sistemima kao što su čvrsta i polu-čvrsta stanja, utiče vlaga.

Vlaga igra dve uloge u katalizovanju reakcije degradacije. Prvo, voda učestvuje u procesu degradacije leka sama po sebi, kao reaktant, vodeći ka hidrolizi, hidrataciji, izomerizaciji i drugim reakcijama. U ovim slučajevima, na stepen degradacije direktno utiče koncentracija vode, hidronijum ili hidroksilnih jona.

Drugo, voda se adsorbuje na površini čvrstog leka i formira sloj adsorbovane vlage u kom se lek rastvara i degradira. Adsorpcija vode može takodje uticati na promenu fizičkog stanja leka i na taj način i na njegovu reaktivnost. Tako voda indirektno ima uticaj na degradaciju leka stvarajući pogodno okruženje.

Stabilizacija lekovitih supstanci

Stabilizacija lekovitih supstanci u odnosu na hemijsku degradaciju

Različiti faktori utiču na stabilnost leka. Prilikom formulacije leka ti faktori (pH, okruženje...) moraju biti kontrolisani tako da se ostvari najmanji mogući stepen degradacije određenog leka. Drugi molekuli kao što su puferi i ekspicijenti koji mogu direktno ući u interakciju sa lekom ili generalno delovati kao katalizatori, moraju biti isključeni ili njihova koncentracija svedena na minimum. Ostali pristupi stabilizaciji uključuju minimiziranje vlage, posebno one u ekspicijentima, sa naglaskom na čvrste dozirane oblike.

Lekovi moraju biti čuvani u uslovima koji favorizuju njihovu stabilnost. Generalno, ukoliko su nedovoljno stabilni na sobnoj temperaturi treba da budu čuvani u uslovima niže temperature. Takođe, važno je izbegavati prisustvo kiseonika i svetlosti što se postiže pogodnim načinima pakovanja.

Stabilizacija lekovitih supstanci se takođe postiže :

1. Modifikacijom molekulske strukture
2. Formiranjem kompleksa
3. Formiranjem inkluzionih kompleksa sa ciklodekstrinima
4. Inkorporacijom u liposome, micele ili emulzije
5. Dodavanjem stabilizatorskih agenasa
6. Pogodnim pakovanjima

1. Stabilizacija modifikacijom molekulske strukture lekovite supstance

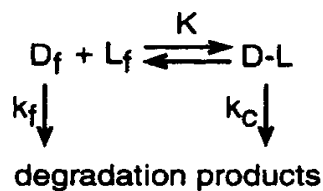
Degradacija leka je uslovljena njegovom molekulskom strukturom.

Strukturne modifikacije se češće vrše da se pojača efekat leka ili da bi se postigao pozitivan uticaj na osobine leka *in vivo*. Medjutim, za izrazito nestabilne lekove moguć je razvoj njihovih stabilnijih analoga preko strukturne modifikacije.

2. Stabilizacija formiranjem kompleksa

Formiranje kompleksa između leka i ekspicijenta često vodi stabilizaciji leka. Ukoliko lek (D) formira kompleks sa ligandom (L), kompleks može biti definisan konstantom kompleksiranja :

$$K = \frac{[D-L]}{[D]_f[L]_f}$$



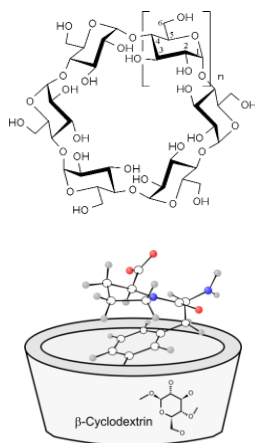
[D-L] - koncentracija kompleksa, $[D]_f$ - koncentracija slobodnog, nekompleksiranog leka, $[L]_f$ koncentracija slobodnog liganda. k_f – konstanta degradacije leka bez kompleksiranja, k_c - konstanta degradacije kompleksiranog leka. Interakcija može voditi ili stabilizaciji leka ($k_c < k_f$) ili katalizi njegovog raspadanja ($k_c > k_f$).

Stepen stabilizacije takodje zavisi od koncentracija D i L i veličine K. Tako, ako je $k_c > k_f$ formiranje kompleksa će rezultovati ubrzanjem degradacije. Promena liganada može uticati na 2 načina : utičući na stepen kompleksiranja što se meri sa K, i na k_c .

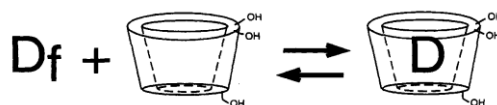
3. Stabilizacija formiranjem inkluzionih kompleksa sa ciklodekstrinima

U primeru stabilizacije sa kofeinom nepraktična strana je to što ligand (kofein) nije inertan.

Ciklodekstrini (CDs) se sve više koriste za stabilizaciju lekova. To su neredukujući ciklični oligosaharidi koji su sačinjeni od 6 (α -CD), 7 (β -CD) ili 8 (γ -CD). Imaju valjkast oblik (oblik “krofne”), sa unutrašnjošću koja je relativno hidrofobna, a spoljašnjost hidrofилна. Zbog njihove jedinstvene hemijske strukture ciklodekstrini su sposobni za formiranje tzv. inkluzionih kompleksa sa brojnim molekulima lekova.



Ukoliko je lek (D) u rastvoru podložan hemijskoj degradaciji, najčešće je moguća zaštita molekula inkluzionom kompleksacijom sa ciklodekstrinom.



Koncept formiranja kompleksa :

4. Stabilizacija inkorporacijom u liposome, micle ili emulzije

Inkorporacija lekovite supstance u liposome i micle može voditi do promene u njihovoj stabilnosti. Kada inkorporacija smanjuje brzinu degradacije može se koristiti kao metod za stabilizaciju farmaceutskih proizvoda.

5. Dodavanje agenasa stabilizacije

Isključivanje nekih faktora koji utiču na stabilnost leka takodje može voditi stabilizaciji farmaceutskih supstanci. Obzirom da kiseonik, svetlost ili vlaga najčešće ubrzavaju degradaciju leka, razne metode za isključivanje ovih faktora su veoma efikasne u stabilizaciji supstanci.

Efekat kiseonika se često može eliminisati dodatkom **antioksidanasa**. Oksidacija lovastatina u vodenom rastvoru je inhibirana dodatkom antioksidanasa kao što su α -tokoferol, butilovani hidrokisianizol (BHA), ili propil galat.

Takodje, moguće je stabilizovati lek dodatkom nekog **absorbenta kiseonika**, na taj način smanjujući njegovu koncentraciju.

Prisustvo metalnih jona koji su katalizatori nekih reakcija degradacije može biti izbegnuto dodatkom **helatnih agenasa** (di-Na EDTA) za njihovo uklanjanje.

6. Ambalaža

Korišćenje fotoprotektivnih filmova generalno eliminiše efekat svetlosti. Tako prevlake koje sadrže npr oksibenzon inhibiraju fotolitičku degradaciju. Stepem inhibicije zavisi od koncentracije absorbera svetlosti i debljine filma. Takodje, titanijum dioksid u opni želatinozne kapsule ili prevlači tablete može imati stabilišući efekat.

Stabilizacija farmaceutskih preparata u smislu zaštite od fotodegradacije se može postići upotrebom različitih koloranata.

Kako su reakcije oksidacije katalizovane metalnim jonima M^+ (0.05 ppm. Cu^{2+} može inicirati razgradnju masti) ambalaža za lekovite supstance se pravi i od nerđajućeg čelika i stakla.

Prilikom punjenja ambalaže može se zameniti kiseonik nekim inertnim atmosferskim gasom, npr. azotom ili argonom. Takodje, posuda treba da bude dobro napunjenja proizvodom i dobro zatvorena.

Obzirom da zatamnjeno staklo ne propušta svetlost $\lambda < 470$ nm korišćenje tamnih ili obojenih posuda takodje utiče na stabilizaciju supstance. Specijalne formulacije kao što su spejevi za inhalaciju se pakuju u zatvorene aluminijumske posude koje takodje štite od svetlosti.

Fizička stabilnost lekovitih supstanci

Fizička stabilnost, zajedno sa hemijskom i mikrobiološkom stabilnošću su od velikog farmaceutskog interesa već dugo vremena. Iako različito odgovaraju različitim uslovima čuvanja, sva tri tipa stabilnosti se u izvesnoj meri i preklapaju. Osnovno razumevanje fizičkih i hemijskih mehanizama i promena su neohodne za uspešnu formulaciju leka. Zahvaljujući fizičko-hemijskim osobinama i lakom rukovanju, čvrsto stanje je i dalje dominantno fizičko stanje lekovite supstance u upotrebi.

Fizičko stanje leka određuje njegove fizičke osobine kao što je na primer rastvorljivost. Obzirom da ta i slične osobine utiču na efikasnost i potencijalno na bezbednost lekovite supstance, potrebno je da se odrede promene u fizičkom stanju lekovite supstance. Takođe, promene u fizičkom stanju ekscipijenata ili drugih agenasa u doziranom obliku mogu uticati na stabilnost farmaceutske supstance.

Fizička degradacija

Komponente farmaceutskih proizvoda (lekovite supstance i ekscipijenti) postoje u različitim mikroskopskim fizičkim stanjima, različitog reda veličina. Primeri su amorfna i različita kristalna, hidratizovana i solvatisana stanja. Tokom vremena, lek ili ekscipijent mogu preći iz jednog oblika, najčešće nestabilnog ili metastabilnog, u termodinamički stabilnije stanje.

Polimorfizam

Polimorfni oblici (forme) su različiti čvrsti oblici iste supstance, sa najmanje dva različita molekulska rasporeda. Različiti polimorfni oblici iste lekovite supstance mogu imati različite fizičke i hemijske osobine. Utvrđivanje polimorfizma se vrši najčešće tokom procesa razvoja leka u cilju evaluacije fizičkih i hemijskih osobina leka

Teorijski, termodinamički metastabilna forma će se konvertovati u najstabilniju. Termodinamički najstabilnija kristalna forma je generalno najpoželjnija za dalji razvoj, zbog smanjivanja rizika od faznih transformacija.

Sposobnost kontrole i proizvodnje stabilne polimorfne forme robusnim proizvodnim procesom je važna za regulatorna odobrenja i marketing.

Hidrati

Hidrati su specijalna vrsta solvatisanih oblika gde je molekul rastvarača u kristalnoj strukturi voda. Voda može imati značajan efekat na fizičku stabilnost lekovite supstance zahvaljujući širokoj rasprostranjenosti vlage i korišćenju vode u mnogim proizvodnim procesima. Mnoge lekovite supstance mogu formirati hidrate kada kristališu iz vodenih

rastvora ili ukoliko su izložene visokoj relativnoj vlažnosti (RH). Molekuli vode mogu biti inkorporirani u kristal u stehiometrijskom ili ne stehiometrijskom odnosu. Termodinamička stabilnost hidratnih formi zavisi od osobina molekula, kristalne strukture i faktora okruženja.

Proces dehidracije hidratanih oblika obuhvata više koraka i povezan je sa fizičkim karakteristikama lekovite supstance kao što su kristalna struktura, veličina čestica, interakcije između vode i molekula leka.

Mehanizam procesa termalne dehidracije:

1. Aktivacija vezane vode i pretvaranje u mobilne molekule vode u kristalnoj rešetci
2. Difuzija molekula vode ka površini kristala
3. Transfer molekula vode u atmosferu ili gas nosač
4. Formiranje dehidratiranog kristalnog oblika ili amornog oblika

Metode kontrole hidratnih oblika tokom sušenja:

Uzorkovanje i off-procesna analiza - Karl Fisher titracija
- gubitak sušenjem
- potvrda kristalnog oblika

NIR spektroskopija - brza, "on-line" analiza
- razlikuje vezanu i slobodnu vodu
- zahteva kalibracione modele

Amorfne forme

Za razliku od kristalnog stanja, amorfna forma je termodinamički metastabilno čvrsto stanje.

Amorfni oblik supstance može biti formiran na različite načine, ciljano ili slučajno. Ciljano formiranje amornih oblika se najčešće postiže liofilizacijom, evaporacijom, "sprej" sušenjem, dispergovanjem itd, dok se slučajno to desava prilikom desolvatacije i dehidracije, mlevenja, granulacije... Sa stanovišta stabilnosti, ciljano pripremljene amorfne forme treba da budu stabilisane i sačuvane, dok slučajne transformacije treba da budu sprečene.

Lekovite supstance se u amornom obliku često pripremaju u cilju povećanja stepena disolucije i biološke raspoloživosti slabo vodorastvornih jedinjenja.

Lekovite supstance koje se parcijalno ili u potpunosti nalaze u amornim formi se često spontano transformišu u termodinamički energetski niže kristalno stanje. Te promene se mogu odigrati tokom proizvodnje ili čuvanja lekovite supstance koja sadrži amorfni oblik, i na taj način mogu uticati na njenu stabilnost i biološku raspoloživost.

Tokom vremena, lek ili ekscipijent mogu preći iz jednog oblika, najčešće nestabilnog ili metastabilnog, u termodinamički stabilnije stanje. Različiti tipovi konverzije :

1. Kristalizacija amorfnih lekova
2. Tranzicija u kristalnim stanjima
3. Formiranje i rast kristala
4. Transfer u gasovitom stanju – sublimacija
5. Adsorpcija vlage

1. Kristalizacija amorfnih lekova

Obzirom na to da je rastvorljivost amorfnih materijala generalno veća od rastvorljivosti iste supstance u kristalnom obliku, česti su pokušaji formulacije lekova koji su slabo rastvorni u vodi u njihovom amorfnom stanju. Međutim, amorfne supstance imaju tokom vremena tendenciju prelaska u njihovu kristalnu, termodinamički stabilniju formu. Kristalizacija amorfnih lekovitih supstanci može nastupiti tokom dužeg vremena čuvanja (skladištenja) i može voditi do drastičnih promena u karakteristikama otpuštanja lekovite supstance a samim tim i kliničkog i toksikološkog ponašanja (karakteristika) leka.

2. Tranzicija u kristalnim stanjima

Polimorfni oblici (forme) su različiti kristalni oblici iste (lekovite) supstance. Obzirom da njihove forme imaju različite nivoe slobodne energije ili hemijske potencijale, u zavisnosti od temperaturnih uslova dolazi do tranzicije između polimorfnih oblika.

Sa stanovišta skladištenja, temperatura i vlaga su parametri koji utiču na polimorfne tranzicije. Polimorfne tranzicije se najčešće dešavaju između 2 ili 3 kristalne forme. Međutim, postoje i primeri kada supstance mogu postojati i u više oblika.

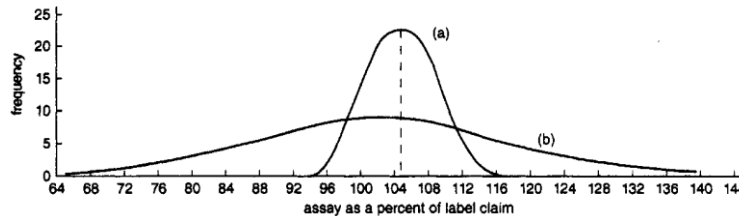
3. Formiranje i rast kristala

Molekuli u kristalu kao i sam kristal, nisu statički. Kristal može da raste ili da se smanjuje u veličini, uz medijum kroz koji se molekuli mogu kretati. To može biti tečna faza ili gasovita faza u koju molekuli mogu sublimovati. Tako na primer, lekovite supstance i ekscipijenti u čvrstom doziranom obliku kao što su tablete i granule, mogu rekristalirati ili sublimovati na površini doziranog oblika tokom čuvanja.

4. Transfer u gasovitom stanju – sublimacija

Farmaceutski proizvodi mogu sadržati komponente koje lako sublimuju te mogu podleći promenama u sastavu leka usled sublimacije lekovite supstance ili ekscipijenta.

U slučaju nitroglicerina, koji je tečan i ima značajan napon pare, sublingvalne tablete podležu, tokom čuvanja, znatnom variranju u sadržaju leka, zbog intertabletne migracije kroz gasovitu fazu. Taj transfer se inhibira dodatkom vodeno-rastvornog, neisparljivog fiksirajućeg agensa, kao što je polietilen glikol.



Slika. Promene u uniformnosti sadržaja nitroglicerina u sublingvalnim tabletama
a) pre i b) posle čuvanja na 25C° tokom 5 meseci.

5. Adsorpcija vlage

Adsorpcija vlage je generalno primećena kod čvrstih farmaceutskih oblika. Tokom čuvanja leka, adsorpcija vlage može uticati na fizičku stabilnost farmaceutskih proizvoda, vodeći ka promenama u osobinama leka kao što su stепен disolucije i izgled. Adsorpcija vlage je uslovljena fizičkim osobinama lekovite supstance i ekscipijenta.

Na primer, adsorpcija vlage od strane kristala aspirina je olakšana dodatkom hidrofilnih ekscipijenata.

Stabilnost doziranih oblika

Farmaceutski dozirani oblici su kompleksni sistemi sastavljeni ne samo od lekovite supstance već i od različitih ekscipijenata. Te komponente, koje nisu terapijske imaju ulogu da doprinose željenim, praktičnim osobinama doziranog oblika. Dozirani oblici, kao i lekovite supstance, mogu podleći fizičkoj i hemijskoj degradaciji.

1. Studije stabilnosti formulacija i preformulacija
2. Funkcionalne promene u doziranim oblicima tokom vremena
3. Efekat pakovanja na stabilnost lekovitog proizvoda
4. Procena roka upotrebe lekovitog proizvoda

1. Studije stabilnosti formulacija i preformulacija

Studije preformulacije, kao što je izbor kristalnog oblika leka i ekscipijenta za dozirani oblik, su veoma važne za razvoj farmaceutskog proizvoda. Studije preformulacije obezbeđuju podatke koji omogućavaju dalje odluke o mogućim strategijama razvoja

lekovitog proizvoda. Različite metode za detekciju fizičke i hemijske degradacije lekovitog oblika se mogu koristiti.

1.1. Metode za detekciju fizičke i hemijske degradacije lekovitog oblika

Važna tačka studija koje se bave analizom lekova i njihovih degradacionih produkata je utvrđivanje i validacija takozvane “metode za utvrđivanje stabilnosti” (“stability indicating method”).

Različite hromatografske metode su najčešće korišćene za detekciju hemijskih promena tokom vremena u standardnim i stresnim uslovima. Validovane hromatografske separacione tehnike kao što su HPLC ili GC kuplovane sa modernim detektorima daju informacije ne samo o kvantitativnom gubitku leka već i o broju i količini degradacionih produkata koji se formiraju. Takođe, po redosledu elucije i eventualnim spektrima, mogu biti dobijeni podaci o osobinama datih komponenata. Zato, kuplovani sa DAD ili masenim detektorima, hromatografske metode su od neprocenjivog značaja.

Takođe, neke adicione tehnike, posebno u analizi kompleksnih doziranih oblika, mogu biti korišćene :

- termalna analiza
- spektroskopska difuziona refleksija
- faktorijalna analiza

2. Funkcionalne promene u doziranim oblicima tokom vremena

Dozirani oblici su koncipirani da zadovoljavaju određene funkcije. Promena delovanja doziranog oblika sa vremenom može biti povezana sa promenama u hemijskim ili fizičkim osobinama neke od komponenata lekovitog oblika ili sa kompleksnim interakcijama između prisutnih komponenti.

Promene u - mehaničkoj čvrstoći

- u disoluciji leka iz tableta i kapsula
- u tački topljenja supozitorija
- u oslobadjanju leka iz polimernih matrikis doziranih formi i mikrosfera
- isticanje leka iz lipozoma
- agregacija u emulzijama
- adsorpcija vlage
- obezbojavanje

3. Efekat pakovanja na stabilnost lekovitih proizvoda

Uloga koju pakovanje igra u opštem primećivanju kao i aktuelnoj stabilnosti doziranog oblika je dobro poznata. Pakovanje je veoma važno za održavanje kvaliteta proizvoda, i otpornost materijala za pakovanje na vlagu i svetlost može značajno da utiče na stabilnost leka i doziranih oblika. Neophodno je da se izvrše testovi stabilnosti doziranog oblika u njegovoj krajnjoj ambalaži.

Primarna uloga pakovanja, drugačija od one estetske, je da zaštiti dozirani oblik od vlage i kiseonika iz atmosfere, svetlosti, kao i drugih oblika izloženosti, posebno ako ti faktori deluju na opšti kvalitet proizvoda tokom dužeg vremena čuvanja.

Zaštita od svetlosti može biti postignuta korišćenjem primarnog pakovanja (pakovanje koje je u direktnom kontaktu sa doziranim oblikom) i sekundarnog pakovanja napravljenog od materijala nepropusnog za svetlost. Inkorporiranje adsorbenata kiseonika, kao što je gvozdeni prah, u pakovne jedinice može smajnuti efekat kiseonika

3.1 Prodiranje vlage

Razne studije su bile vršene u cilju predviđanja uloge pakovanja u adsorciji vlage od strane doziranih oblika. Vršeno je i predviđanje adsorpcije vlage kod tableta u polipropilenskom filmu. Takođe, kod pojedinih oblika se predviđanje može vršiti preko koeficijenta propustljivosti vlage pakovanja kao i uslova temperature i vlažnosti u, i van pakovanja.

Hemijska i fizička degradacija pakovanih doziranih formi koja su uzrokovana adsorpcijom vlage su predviđena na osnovu permeabilnosti na vlagu pakovanja. To je slučaj kod predviđanja stabilnosti na primer hidrolize tableta aspirina, obezbojavanja tableta askorbinske kiseline sa šećernim filmom itd preko koeficijenta propustljivosti vlage pakovanja.

Desikanti se često koriste za eliminaciju vlage u pakovanju kada samo pakovanje nije dovoljno za zaštitu.

3.2 Adsorpcija na i absorpcija u ambalažu i transfer komponenata ambalaže na farmaceutski proizvod

Farmaceutski proizvodi mogu biti u interakciji sa pakovanjem tj ambalažom, rezultujući gubitkom lekovite supstance adsorpcijom na i absorpcijom u komponente ambalaže i inkorporacijom komponenata ambalaže u farmaceutski proizvod.

Na primer, nitroglicerina, tečnost sa visokim naponom pare je znatno adsorbovan na i absorbovan u ambalažu, tako da dolazi do smanjenja u sadržaju leka kod tableta nitroglicerina u strip pakovanju (SP) ili rastvora nitroglicerina u staklenim ili plastičnim bočicama.

Polivinil hlorid (PVC), često korišćen polimer za farmaceutsku ambalažu je poznat da stupa u interakcije sa različitim lekovitim supstancama. Tako je primećena absorpcija pojedinih komponenata u PVC infuzionu kesu. pH zavisnost adsorpcije/absorpcije kiselih lekovitih supstanci (npr. varfarin) i baznih supstanci (npr. hlorpromazin) ukazuju na to da se samo nejonizovani oblici adsorbuju na i adsorbuju u PVC infuzionu kesu.

Parametar nazvan sorpcijski broj (sorption number) S_n se koristi za predviđanje gubitka leka u PVC kesama. S_n je definisan preko plastika/infuzioni rastvor particioni koeficijent leka, difuzionog koeficijenta leka u plastici, frakciji nejonizovanog oblika leka u rastvoru, zapremini infuzionog rastvora i površini plastike.

Polimeri kao što je najlon 6 (polikarpolaktam) adsorbuje supstance kao što je benzokain. Staklene površine takodje mogu adsorbovati lekovite supstance. Tako koncentracije rastvora pojedinih lekovitih supstanci u staklenoj ambalaži mogu biti smanjene kao rezultat adsorpcije.

Gumeni zatvarači takodje absorbuju materjale uključujući i lekovite supstance. Tako je primećena absorpcija konzervansa (hlorokrezol npr.) u gumeni zatvarač injekcione formulacije. Takodje, u proceni gumenih zapušača koji se koriste kod injekcionih vijala je važna propustljivost vode, a ona zavisi i od vlage u okruženju.

Na stabilnost i kvalitet doziranog lekovitog oblika utiče i transfer komponenata ambalaže na lek. Do adsorpcije isparljivih komponenata iz gumenih zatvarača na liofilizirane parenteralne oblike može doći tokom proizvodnje doziranog oblika ili tokom njegovog čuvanja. Takodje je primećena ekstrakcija određenog plastikanta koji se koristi u proizvodnji PVC plastike u intravenozni rastvor koji sadrži surfaktante.