



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Φαρμακευτική Τεχνολογία Ι

Προμορφοποίηση φαρμάκων

Κ. Αυγουστάκης

Σχολή Επιστημών Υγείας

Τμήμα Φαρμακευτικής

Σκοπός της ενότητας

Σκοπός της παρούσας ενότητας είναι η κατανόηση της σημασίας του σταδίου της προμοφοποίησης στην ανάπτυξη των φαρμακομορφών και η παρουσίαση των ιδιοτήτων των νέων φαρμάκων οι οποίες μελετώνται στο στάδιο αυτό.

Περιεχόμενο ενότητας

1. Ορισμός προμορφοποιήσης
2. Ιδιότητες που μελετώνται κατά την προμορφοποίηση
 - i. Διαλυτότητα
 - ii. Συντελεστής κατανομής
 - iii. Ρυθμός διάλυσης
 - iv. Σημείο τήξης
 - v. Σταθερότητα
 - vi. Υδρόλυση
 - vii. Οξείδωση
 - viii. Φωτόλυση
 - ix. Ικανότητα ροής κόνεως
 - x. Ικανότητα συμπίεσης
 - xi. Συμβατότητα φαρμάκου- εκδόχου
3. Τρόποι βελτίωσής τους

Τι είναι η προμορφοποίηση;

Το στάδιο πριν την μορφοποίηση κατά το οποίο συλλέγονται δεδομένα για:

- τις φυσικοχημικές ιδιότητες του νέου φαρμάκου
- τις φυσικομηχανικές ιδιότητες του νέου φαρμάκου
- τη σταθερότητα του νέου φαρμάκου
- τη συμβατότητα με έκδοχα

Όλα αυτά θα χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη κατάλληλων, σταθερών και αποτελεσματικών, φαρμακομορφών για το νέο φάρμακο

Τα δεδομένα αυτά επικεντρώνονται στην ανάπτυξη δισκίων και καψακίων που είναι οι συνηθέστερες φαρμακομορφές
Αλλά και in μορφής (απαραίτητη για αρχικές προκλινικές και κλινικές μελέτες)

Τύπος φαρμακομορφής	Συχνότητα (%) (H.B.)
Δισκία	46
Υγρές μορφές (στόμα)	16
Καψάκια	15
Ενέσιμα	13
Υπόθετα	3
Τοπικές μορφές	3
Οφθαλμικές μορφές	2
Αερολύματα	1
άλλες	1

Οι πληροφορίες που πρέπει να συλλεχθούν κατά την προμορφοποίηση είναι:

Δοκιμασία	Μέθοδος/Διαδικασία/Χαρακτηρισμός
Φασματοσκοπία	Λήψη φάσματος UV
Διαλυτότητα	
υδατική	εγγενής διαλυτότητα, επίδραση pH
pKa	ρύθμιση διαλυτότητας, σχηματισμός άλατος
άλατα	διαλυτότητα, υγροσκοπικότητα, σταθερότητα
διαλύτες	φορείς, εκχύλιση
συντελεστής Κατανομής Κε/υ	λιποφιλικότητα, δραστηκότητα της δομής
ρυθμός διάλυσης	βιοδιαθεσιμότητα
Σημείο τήξης	ΔΘΣ(DSC), πολυμορφισμός, επιδιαλυτώματα
Σταθερότητα	Θερμική, υδρόλυση, οξείδωση, φωτόλυση, μεταλλοιόντα, pH
Ικανότητα ροής	Μορφοποίηση στερεών φαρμακομορφών
Ιδιότητες συμπίεσης	Μορφοποίηση στερεών φαρμακομορφών
Συμβατότητα με έκδοχα	Επιλογή εκδόγων

Διαλυτότητα

Η μελέτη της διαλυτότητας (S, Solubility) του φαρμάκου παρέχει τη βάση για τη μορφοποίησή του

Η υδατοδιαλυτότητα καθορίζει:

- τη δυνατότητα να παραχθεί ενέσιμη μορφή για περαιτέρω μελέτη του φαρμάκου σε πειραματόζωα
- αν θα προκύψουν προβλήματα βιοδιαθεσιμότητας σε χορήγηση από το στόμα

Σχέση διαλυτότητας-βιοδιαθεσιμότητας

Σε pH 1-7:

Αν $S > 1\%$  όχι πρόβλημα

Αν $S < 1\%$  πιθανό πρόβλημα βιοδιαθεσιμότητας

Αν $S < 0,1\%$  πρόβλημα βιοδιαθεσιμότητας

Μελέτη διαλυτότητας

Περιλαμβάνει τον προσδιορισμό:

- Της εξάρτησης της διαλυτότητας από το pH
- Του εγγενούς ρυθμού διάλυσης
- Των τρόπων βελτίωσης της διαλυτότητας αν είναι μη ικανοποιητική

Εξάρτηση διαλυτότητας από pH

Τα περισσότερα φάρμακα είναι ασθενείς ηλεκτρολύτες:
(75% ασθενείς βάσεις και 20% ασθενή οξέα)

Η σχέση που δίνει την εξάρτηση της διαλυτότητας από το pH είναι:

Ασθενή οξέα	$\text{pH} = \text{pK}_a + \log (S - S_0) / S_0$
Ασθενείς βάσεις	$\text{pH} = \text{pK}_a + \log S_0 / (S - S_0)$

όπου S = ολική διαλυτότητα,
 S_0 = διαλυτότητα μη-ιονισμένης μορφής
(εγγενής διαλυτότητα)

Αύξηση της διαλυτότητας (1^{ος} τρόπος)

Αν είναι ασθενής ηλεκτρολύτης, με μετατροπή σε άλας

π.χ. $S_{\text{σαλικυλικό οξύ}} = 1\text{mg}/550\text{ml}$ νερού

$S_{\text{σαλικυλικό νάτριο}} = 1\text{mg}/1\text{ml}$ νερού

Αυτό συμβαίνει επειδή ο ρυθμός διάλυσης του άλατος (σαλικυλικό νάτριο) είναι μεγαλύτερος από αυτόν του μητρικού μορίου (σαλικυλικό οξύ)

	pK_a	pH (C_s)	Ρυθμός διάλυσης* σε pH= 1.5	Ρυθμός διάλυσης* σε pH=6.8
σαλικυλικό οξύ	3.0	2.40	1.7	27
σαλικυλικό νάτριο		8.78	1870	2500

*mg/(cm² x min)

Παρασκευή άλατος: ισχυρό ή ασθενές οξύ (βάση);

Διαλυτότητα αλάτων χλωροδιαζεποξειδίου:

μορφή	pka	pH άλατος	Διαλυτότητα (mg/ml)
βάση	4.8	8.3	2
υδρογλωρικό άλας	-6.1	2.53	165
μηλεϊνικό άλας	1.92	3.36	57.1
βενζοϊκό άλας	4.2	4.5	6

Βασικά φάρμακα			Όξινα φάρμακα		
ανιόν	pK _a	% χρήση	κατιόν	pK _a	% χρήση
υδρογλωρικό	-6.1	43	νάτριο	14.77	62
θειϊκό	-3.00, +1.96	7.5	κάλιο	16	10.8
τρυγικό	3	3.5	ασβέστιο	12.9	10.5
φωσφορικό	2.15, 7.20, 12.38	3.2	ψευδάργυρος	8.96	3
μηλεϊνικό	1.92, 6.23	3			
κατρικό	3.13, 4.76, 6.40	3			

Αύξηση της διαλυτότητας (2^{ος} τρόπος)

Χρήση συνδιαλυτών

(αιθανόλη, γλυκερόλη, προυπυλενογλυκόλη, PEG 400)

Κατ' αυτό τον τρόπο αυξάνεται η διαλυτότητα των μη-πολικών ουσιών

Υπάρχουν περιορισμοί λόγω ερεθιστικότητας/
τοξικότητας!!

Αύξηση της διαλυτότητας (3^{ος} τρόπος)

Διαλυτοποίηση (μικυλλιακή διάλυση)

- Κατ' αυτό τον τρόπο αυξάνεται η διαλυτότητα των μη-πολικών ουσιών

Αύξηση της διαλυτότητας (4^{ος} τρόπος)

Συμπλοκοποίηση (Αντιστρεπτή)

π.χ. βάμμα ιωδίου

POVIDONE

σύμπλοκο σαλικυλικού-ξανθίνης

➤ κυκλοδεξτρίνες

Συντελεστή κατανομής

Ορίζεται από τον τύπο:

$$K_{\varepsilon/\upsilon} = C\varepsilon / C\upsilon$$

Το $K_{\varepsilon/\upsilon}$ είναι μέτρο:

- Λιποφιλικότητας
- Ικανότητας διάβασης βιολογικών μεμβρανών

Σχετίζεται με:

- Την ικανότητα απορρόφησής του φαρμάκου από ΓΕΣ (Κοκτανόλης/νερού)
- Την ικανότητά του φαρμάκου να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Κκυκλοεξανίου (τολουολίου)/νερού)

Ρυθμός διάλυσης

Μπορεί να καθορίζει τη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων (δυσδιάλυτα μόρια)

Για τη διάλυση που ελέγχεται από τη διάχυση, ο ρυθμός διάλυσης δίνεται από την εξίσωση των Noyes-Whitney:

$$dc/dt = k A (C_s - C)$$

όπου k είναι σταθερά ίση με $k=D/h$

D =συντελεστής διάχυσης ουσίας στο υγρό διάλυσης και h = πάχος στοιβάδας διάχυσης

A = επιφάνεια στερεού,

C_s = συγκέντρωση κορεσμού του υγρού διάλυσης και

C = συγκέντρωση της ουσίας στο υγρό διάλυσης σε χρόνο t

Εγγενής ρυθμός διάλυσης

Κατά την προμορφοποίηση εξετάζεται ο εγγενής ρυθμός διάλυσης (EPΔ) ο οποίος δεν εξαρτάται από παράγοντες μορφοποίησης:

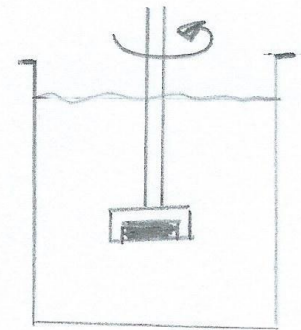
$$dc/dt = kAC_s \text{ και } dcV/dt = kAVC_s$$

άρα $dm/dt = kAVC_s = \text{σταθερός}$

Για ασθενείς ηλεκτρολύτες:

$$dm/dt = kC_o [1 + \text{antilog}(pH - pK_a)]$$

**Πιθανό πρόβλημα βιοδιαθεσιμότητας
αν ο EPΔ $\leq 0.1 \text{ mg cm}^{-2} \text{ min}^{-1}$**



Μηχανισμός προσδιορισμού του εγγενούς ρυθμού διάλυσης

Σημείο τήξης

Η μέτρηση του σημείου τήξης αποτελεί μέσο για την αποκάλυψη ύπαρξης πολυμορφισμού των ενώσεων που είναι υποψήφιος για φάρμακα.

Το φαινόμενο του πολυμορφισμού μπορεί να επηρεάσει την *σταθερότητα* και *βιοδιαθεσιμότητα* του σκευάσματος.

Πολυμορφισμός= η ύπαρξη περισσότερων από μία κρυσταλλικών μορφών της ίδιας ουσίας

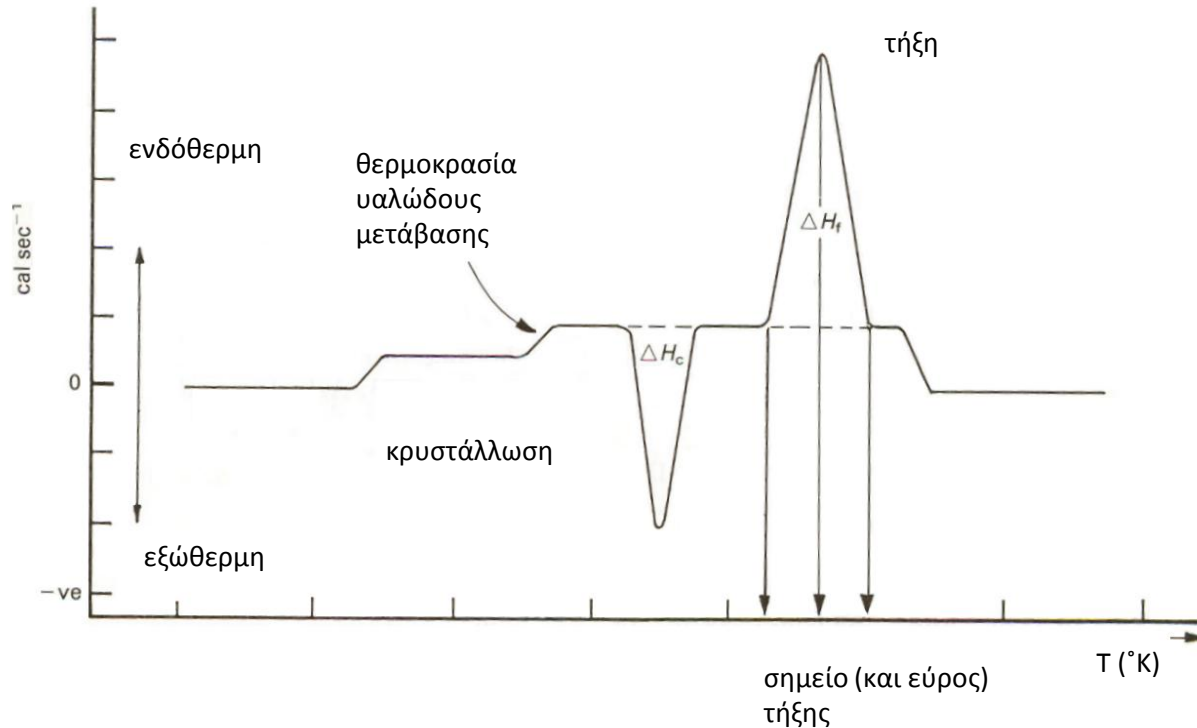
Παράγοντες που σχετίζονται με το φαινόμενο του πολυμορφισμού και πρέπει να εξεταστούν

1. πόσα πολύμορφα υπάρχουν;
2. πόσο σταθερές είναι οι μετασταθείς μορφές
3. μπορούν να σταθεροποιηθούν οι μετασταθείς μορφές;
4. ποια η διαλυτότητα των μετασταθών μορφών;
5. η πιο ευδιάλυτη μορφή θα παραμείνει σταθερή κατά τη μορφοποίηση και αποθήκευση;

- ❖ Οι διαφορές στην διαλυτότητα και σταθερότητα μεταξύ των μετασταθών μορφών πρέπει να «ζυγιστούν» πριν την επιλογή του πολύμορφου που θα εισέλθει στο στάδιο της μορφοποίησης
- ❖ Γενικά πάντως **επιλέγεται το πιο σταθερό πολύμορφο**

Πώς μετράται το σημείο τήξης;

Η μέθοδος εκλογής για μέτρηση του σημείου τήξης και την αποκάλυψη φαινομένων πολυμορφισμού είναι η διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης, ΔΘΣ (DSC)



Θερμογράφημα που λαμβάνεται κατά τη διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης

Σταθερότητα φαρμάκου και φαρμακομορφής

Κατά την προμορφοποίηση η μελέτη της σταθερότητας του φαρμάκου:

- βοηθά στην επιλογή των συνθηκών μορφοποίησης
- υποδεικνύει τύπους εκδόχων, ειδικών προσθετικών ουσιών και τον τρόπο συσκευασίας που θα προάγουν τη σταθερότητα του φαρμάκου και του σκευάσματος.

Η εκτίμηση της σταθερότητας του φαρμάκου κατά την προμορφοποίηση γίνεται σε συγκεκριμένες συνθήκες καταπόνησης

<u>για στερεό</u>	
Δοκιμασία	Συνθήκες
Θέρμανση (°C):	4, 20, 30, 37, 37/75% RH, 50, 75
Πρόσληψη Υγρασίας	30, 45, 60, 75 και 90% RH, σε θ_5
Φυσική δοκιμασία	άλεση σε σφαιρόμυλο

<u>για υδατικό διάλυμα</u>	
Δοκιμασία	Συνθήκες
pH	1, 3, 5, 7, 9 και 11 (σε θ_5 και μετά στους 37 °C)
	reflux σε 1M HCl και σε 1M NaOH
Φως	υπεριώδες και ορατό σε θ_5 (σε pH μέγιστης σταθερότητας)
Οξείδωση	έκλουση με οξυγόνο σε θ_5 (σε pH μέγιστης σταθερότητας)

(RH= σχετική υγρασία, θερμοκρασία δωματίου)

Η διάσπαση του φαρμάκου μπορεί να επέλθει με υδρόλυση, οξείδωση και φωτόλυση.

Η θερμοκρασία επεμβαίνει σε όλες τις παραπάνω διαδικασίες και ο ρυθμός διάσπασης συνδέεται με τη θερμοκρασία μέσω της εξίσωσης **Arrhenius**:

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

όπου:

K=σταθερά ρυθμού αντίδρασης,

A=σταθερά,

E_a= ενέργεια ενεργοποίησης της αντίδρασης,

R=παγκόσμια σταθερά αερίων και

T=θερμοκρασία)

Η εξίσωση Arrhenius επιτρέπει τη διεξαγωγή *σύντομων δοκιμασιών σταθερότητας*

Υδρόλυση

Η υδρόλυση είναι η πιο σημαντική αιτία αστάθειας των φαρμάκων

Περιλαμβάνει την πυρηνόφιλη προσβολή ευαίσθητων χημικών δεσμών

Η βελτίωση της διαλυτότητας με ρύθμιση του pH σε ακραίες τιμές δημιουργεί προβλήματα σταθερότητας

λύση: προσθήκη συνδιαλύτη

Οξειδωση

Επηρεάζεται από:

- ✓ παρουσία φωτός
- ✓ οξυγόνου
- ✓ ίχνη μετάλλων
- ✓ οξειδωτικών ουσιών

Προστασία από οξείδωση

Αντιοξειδωτικές ουσίες:

- υδατοδιαλυτές: ασκορβικό οξύ, όξινο θειώδες νάτριο (NaHSO_3), θειώδες νάτριο (Na_2SO_3) και μεταθειώδες νάτριο ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)
- ελαιοδιαλυτές: τοκοφερόλη, βούτυλο-υδροξυανισόλη, βούτυλο-υδροξυτολουόλιο και οι εστέρες του γαλλικού οξέος
- χηλικούς παράγοντες: EDTA

Φωτόλυση

Το φώς καταλύει κυρίως οξειδωτικές διασπάσεις.

- Από το ηλιακό φώς μόνο η ακτινοβολία υψηλής ενέργειας (290-320 nm) προκαλεί τη διάσπαση των φαρμάκων
- Η φωτόλυση αποτρέπεται με κατάλληλη προστατευτική συσκευασία

Την επικίνδυνη ακτινοβολία (290-320 nm) απορροφά κατά 80% το διαφανές λευκό γυαλί, κατά 95% το σκοτεινόχρωμο γυαλί και μόνο κατά 50% οι πλαστικοί περιέκτες.

Σταθερότητα στη στερεή κατάσταση

Σε όλες τις στερεές φαρμακομορφές υπάρχει κάποια ποσότητα ελεύθερης υγρασίας η οποία προέρχεται από το φάρμακο ή/και τα έκδοχα.

Τα προς δισκιοποίηση μίγματα, για παράδειγμα, απαιτείται να περιέχουν 25% υγρασία για να έχουν καλές ιδιότητες συμπίεσης. Η υγρασία αυτή μπορεί να προκαλέσει διασπάσεις ή να δράσει ως μέσο μέσα στο οποίο να εξελιχθούν αντιδράσεις μεταξύ του φαρμάκου και των εκδόχων.

Για τη φύλαξη υγροσκοπικών φαρμάκων και εκδόχων λαμβάνονται ιδιαίτερες προφυλάξεις (κατάλληλη συσκευασία και διατήρηση σε χώρους με χαμηλή σχετική υγρασία).

Κατά την προμορφοποίηση διεξάγονται μελέτες οι οποίες βοηθούν στην επιλογή της σύνθεσης εκείνης που απομακρύνει τον κίνδυνο υδρολυτικών διασπάσεων παρέχοντας μεγαλύτερη ευελιξία στην επιλογή της συσκευασίας.

Ικανότητα ροής των κόνεων

Εκτιμάται για φάρμακα τα οποία σχεδιάζεται να μορφοποιηθούν προς στερεές φαρμακομορφές

Μέτρα ικανότητας ροής:

α) δείκτης Carr

β) γωνία απόθεσης

Ιδιότητες συμπίεσης

Η εκτίμηση των ιδιοτήτων συμπίεσης των νέων φαρμάκων κατά την προμορφοποίηση βοηθά στην επιλογή των κατάλληλων εκδόχων για την παραγωγή δισκίων των φαρμάκων αυτών

*Αν το φάρμακο “πλαστικό” \Rightarrow αραιωτικό “εύθραστο”,
Αν το φάρμακο “ελαστικό” \Rightarrow αραιωτικό “πλαστικό”*

Δηλαδή αν το φάρμακο υφίσταται σημαντική ελαστική παραμόρφωση ή θραύση κατά τη συμπίεση επιλέγεται αραιωτικό που υφίσταται πλαστική παραμόρφωση κατά τη συμπίεση

Απλή δοκιμασία εκτίμησης ιδιοτήτων συμπίεσης

Αναμιγνύονται 500 mg φαρμάκου με 1 mg στεατικού μαγνησίου και μετά το μίγμα συμπιέζεται στα 75 MPa. Η διαδικασία ανάμιξης και συμπίεσης γίνεται με τρεις διαφορετικούς τρόπους και στο τέλος μετρείται η μηχανική αντοχή των τριών δισκίων που προκύπτουν:

κωδικός δείγματος	A	B	Γ
χρόνος ανάμιξης (min)	5	5	30
χρόνος συμπίεσης στα 75 MPa (s)	2	30	2
αντοχή (N)	α	β	γ

Αν:

$\beta > \alpha > \gamma$ το φάρμακο είναι “πλαστικό”.

$\beta = \alpha = \gamma$ το φάρμακο είναι “εύθρυπτο”.

αν A και Γ δεν διατηρούν την ακεραιότητα τους και B έχει μικρή αντοχή το φάρμακο είναι “ελαστικό”.

Συμβατότητα φαρμάκου - εκδόχων

Η συμβατότητα φαρμάκου – εκδόχων
εξετάζεται με ΔΘΣ (DSC)

Η ύπαρξη αλληλεπίδρασης μπορεί να
επιβεβαιωθεί χρωματογραφία λεπτής
στοιβάδας (TLC)

Συμπέρασμα

Οι πληροφορίες που λαμβάνονται στις μελέτες προμορφοποίησης βοηθούν:

- α) από μία σειρά νέων ουσιών (υποψηφία φάρμακα) να επιλεχθούν για περαιτέρω μελέτη και ανάπτυξη εκείνες που έχουν κατάλληλες φυσικοχημικές ιδιότητες (που θα εξασφαλίζουν την παραγωγή σταθερών και αποτελεσματικών φαρμακομορφών
- β) στην αντιμετώπιση προβλημάτων διαλυτότητας και σταθερότητας των υποψηφίων φαρμάκων και
- γ) στην επιλογή της τελικής μορφής και της ορθής διαδικασίας μορφοποίησης.

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Βιβλιογραφία

Όλα τα σχήματα, οι εικόνες και τα γραφήματα που παρουσιάστηκαν σε αυτή την ενότητα προέρχονται από το βιβλίο «Φαρμακευτική Τεχνολογία τόμος Ι, (Σχεδιασμός Φαρμακομορφών ,Τεχνολογία κόνεων, Φαρμακευτικές διεργασίες)», Κ. Αυγουστάκης, Εκδόσεις Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα 2006

Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

