



Niezgodności fizykochemiczne między składnikami produktów leczniczych

Marek Wesołowski*

Wprowadzenie

Proces racjonalnego projektowania stałych postaci leku (tabletek, drażetek, granulatów) jest długotrwały i zależy między innymi od dokładnego poznania właściwości fizykochemicznych wchodzących w jej skład substancji leczniczych i substancji pomocniczych. Podstawowe wymagania jakościowe oraz metody badań produktów leczniczych (preparatów farmaceutycznych) i ich opakowań oraz surowców farmaceutycznych zawarte są w Farmakopei Polskiej [1], która z obowiązku stosowania podstawowych wymagań jakościowych oraz metod badań opisanych w Farmakopei Europejskiej po uzyskaniu przez Polskę członkostwa w Unii Europejskiej, jest polskojęzyczną wersją szóstego wydania Farmakopei Europejskiej [2].

W monografiach farmakopealnych zamieszczono cenne informacje o czystości, trwałości chemicznej, sposobie potwierdzania tożsamości, ocenie jakości czy oznaczania ilościowego, które są bardzo ważne z punktu widzenia bezpieczeństwa farmakoterapii, a ponadto mają również bardzo duże znaczenie w procesie formulacji [1, 2]. Wiadomo bowiem, że w zależności od rodzaju i ilości substancji pomocniczych, substancja

lecznicza może być uwalniana z produktu leczniczego w z góry zaplanowanych odciinkach przewodzenia pokarmowego z różną szybkością, co jest szczególnie ważne z punktu widzenia jej dostępności biologicznej [3]. Należy jednak mieć na względzie fakt, że podczas opracowywania produktu finalnego pojawiają się trudne do przewidzenia problemy technologiczne, jak np. interakcje pomiędzy składnikami proponowanej formułacji, czyli brak zdolności do jednorodnego mieszania się potencjalnych składników produktów leczniczych [4-8]. Zasadniczo wyróżnia się interakcje w układach substancja lecznicza-substancja lecznicza, substancja lecznicza-substancja pomocnicza, lub substancja pomocnicza-substancja pomocnicza. Zmusza to producentów produktów leczniczych do podejmowania intensywnych badań związanych z doborem właściwych substancji pomocniczych do wytworzenia określonej postaci leku.

Interakcje w fazie farmaceutycznej

Brak zdolności do jednorodnego mieszania się składników klasyfikuje się jako interakcje, wśród których można wyróżnić zarówno interakcje fizykochemiczne jak i terapeutyczne [4-8].

Interakcje fizykochemiczne, określane również jako interakcje w fazie farmaceutycznej, to wzajemne oddziaływanie fizykochemiczne dwóch lub więcej składników produktu leczniczego, powodujące wystąpienie niezamierzonych, nieprzewidywanych i niepożądanych zjawisk lub procesów podczas sporządzania, przechowywania lub stosowania leku [7]. Niezgodności te mogą albo tylko niekorzystnie zmieniać fizyczne właściwości postaci leku bez istotnego wpływu na wartość terapeutyczną leku, lub też zasadniczo zmniejszać działanie leku wpływając negatywnie na biodostępność substancji czynnej, a w efekcie na skuteczność terapeutyczną leku. Zasadniczo odmiennym rodzajem interakcji są natomiast niezgodności terapeutyczne [4]. Określa się je jako niezamierzone interakcje w fazie farmakokinetycznej lub farmakodynamicznej, które mają miejsce *in vivo* po podaniu preparatu farmaceutycznego.

Z powyższego wynika, że interakcje w fazie farmaceutycznej mają zasadniczy wpływ na trwałość zarówno substancji leczniczej zawartej w postaci leku, jak i na właściwości fizykochemiczne samej postaci leku [7]. Wynika też, że interakcje substancji

chemicznych będących zarówno substancjami leczniczymi jak i pomocniczymi, mogą mieć charakter zjawisk chemicznych, fizycznych lub fizykochemicznych [4-8]. Niezgodności chemiczne mogą być wynikiem reakcji zobojętniania, hydrolizy, utleniania i redukcji, kompleksowania, albo np. polimeryzacji, izomerizacji. Natomiast interakcje fizyczne i fizykochemiczne powodowane są między innymi przez takie procesy jak absorpcja, adhezja, adsorpcja, emulgowanie, hydrofobizacja, inkluzja, koagulacja, pęcznienie, rozdzielanie, rozpuszczanie, solubilizacja, solwatacja, wilgotnienie, wytrącenie, i inne. Interakcje o charakterze fizycznym lub fizykochemicznym mogą się ujawniać w formie zmiany stanu skupienia, rozpuszczalności lub właściwości reologicznych.

Niezgodności chemiczne

Jedną z często występujących interakcji chemicznych jest hydroliza. Zjawisko hydrolizy dotyczy przede wszystkim wodnych roztworów alkaloidów, antybiotyków i glikozydów nasercowych [6, 8]. Rozkład tych substancji pod wpływem hydrolizy powoduje ich inaktywację. Penicylina ulega degradacji w środowisku kwaśnym i zasadowym pod wpływem: protargolu, chlorowodor-

ku efedryny, chlorowodoru kokainy. Natomiast hydrolizę detreomycyny i tetracyklin powoduje woda wapienna.

Procesy utleniania i redukcji zachodzą wówczas, gdy w produkcie leczniczym znajdują się substancje o właściwościach utleniających i redukujących [6, 8]. Interakcje te mogą być katalizowane przez światło, pH lub sole metali ciężkich. Do silnych utleniaczy zalicza się jod, nadtlenek wodoru, manganian(VII) potasu. Właściwości silnie redukujące wykazują z kolei sole żelaza(II), kwas askorbinowy, difenole, rezorcyna. Między tymi związkami mogą zachodzić procesy utleniania i redukcji, których skutkiem będą niezgodności [8].

Substancja lecznicza może również tworzyć kompleks z substancją pomocniczą, którego właściwości fizykochemiczne różnią się od właściwości substancji wyjściowych [6, 8]. Przykładem mogą być tetracykliny, które tworzą trwałe chelaty z jonami wapnia, magnezu lub żelaza, a wchłanianie tetracyklin z tych połączeń jest ograniczone. Możliwe są również interakcje substancja pomocnicza-substancja pomocnicza, czego przykładem może być niejonowy poliawidon, tworzący kompleksy z anionowymi bądź kationowymi substancjami pomocniczymi [8].

Wyróżnia się również interakcje jonowe, które zachodzą między anionem i kationem wówczas, gdy substancje reagujące ze sobą jonizują w roztworach [4]. Niezgodności te zależą często od stężenia i pH związków reagujących ze sobą, doprowadzając

między innymi do wytrącenia substancji leczniczej. Przykładem mogą być interakcje zachodzące pomiędzy dwiema substancjami czynnymi, chlorowodorkiem prometazyny i solą sodową tiopentalu lub laktobionianem erytromycyny i solą sodową heparyny. Znane są też interakcje jonowe między substancją leczniczą i substancją pomocniczą, np. substancje o dużej masie molowej i charakterze kationów jak neomycyna lub chlorpromazyna reagują w roztworach z karmelozą sodową, która jest polimerem o charakterze anionu [7].

Niezgodności fizyczne i fizykochemiczne

Przykładem niezgodności tego typu może być rozpylanie się mieszaniny proszków w wyniku powstania mieszaniny eutektycznej, lub wilgotnienia na skutek sorpcji wilgoci lub uwalniania się wody krystalizacyjnej [4-8].

Często obserwowane tworzenie mieszanin eutektycznych polega na wzajemnym obniżeniu temperatury topnienia po zmieszaniu dwóch lub więcej substancji stałych [8]. Proces ten ma duży wpływ na temperatury topnienia składników, która jest cechą charakterystyczną każdej substancji chemicznej. Poprzez obniżenie temperatury topnienia, mieszanina eutektyczna może stać się bardziej wilgotna, a nawet przejść w ciecz. Przykładem może być ibuprofen, który tworzy mieszaniny eutektyczne z kwasem stearynowym, alkoholem stearynowym, stearynianem wapnia lub stearynianem magnezu. Mieszaniny fenolu

z chloralhydratem, mentolem czy tymolem również tworzą mieszaniny eutektyczne, które formują płynne masy.

Występujący w produkcie leczniczym składnik higroskopijny może powodować zmianę konsystencji preparatu, np. wilgotnienie w efekcie pochłaniania wilgoci z powietrza [7, 8]. Stopień zwilgotnienia preparatu farmaceutycznego zależy od wilgotności względnej powietrza oraz od właściwości higroskopijnych składnika. Substancjami szczególnie higroskopijnymi są kwas acetylosalicylowy, metenamina, bromki i suche wyciągi roślinne. Aby zapobiec pochłanianiu wilgoci z powietrza, składniki takie przechowuje się w szczelnie zamkniętych naczyniach bądź stosuje się dodatek substancji obojętnej, niehigroskopijnej, np. laktozy, skrobi.

Niezgodności wynikające ze zjawiska adsorpcji występują w proszkach. Mechanizm ich powstawania zależy od oddziaływań powierzchniowych i polega na wiązaniu substancji leczniczej z adsorbentem siłami adhezji Van der Waalsa [6, 8]. W wyniku tego procesu następuje obniżenie aktywności farmakologicznej substancji leczniczej lub pozabawiona jej tej aktywności. Przykładem może być wiązanie się soli metali ciężkich z polietylenoglikolami lub adsorpcja alkaloidów na węglu leczniczym.

Substancje pomocnicze

Z charakterystyki interakcji w fazie farmaceutycznej wynika konieczność bardzo starannego doboru substancji

pomocniczych dla danej formułacji. Zadaniem substancji pomocniczych jest stworzenie, wspólnie z substancją czynną, trwałego produktu leczniczego o najwyższej jakości [3, 4]. Podczas tworzenia nowej postaci leku należy wziąć pod uwagę wpływ substancji pomocniczych na rozpuszczalność, trwałość chemiczną i właściwości fizykochemiczne substancji leczniczej, ponieważ wywierają one istotny wpływ na jej biodostępność.

Substancje pomocnicze to substancje chemiczne lub ich mieszaniny, które nie mogą w zastosowanych ilościach wywierać efektu farmakologicznego [9]. Substancje pomocnicze są niezbędne do utworzenia postaci leku, do ochrony substancji leczniczej, utrzymują lub zwiększają trwałość preparatu farmaceutycznego, mają zapewnić estetyczny wygląd postaci leku. Muszą być skomponowane tak, by zapewnić najwyższą jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego. Oceniając bezpieczeństwo związane z ich wykorzystaniem należy uwzględnić między innymi historię stosowania substancji pomocniczej, drogę podania preparatu, dawkę dobową, trwałość, docelową populację pacjentów, wskazania terapeutyczne, dane toksykologiczne, czystość oraz wiele innych informacji.

Wymagania stawiane substancjom pomocniczym

Wymagania stawiane substancjom pomocniczym wynikają z funkcji, jakie pełnią



w preparacie farmaceutycznym. Farmakopea Amerykańska wskazuje na zapewnienie bezpieczeństwa, brak toksyczności, brak właściwości cancerogennych i mutagennych [10]. Natomiast w Farmakopea Brytyjska wymaga, aby substancje pomocnicze były wolne od działań niepożądanych, wpływu hamującego efekt terapeutyczny substancji aktywnej, interakcji z substancją leczniczą, a także być nieszkodliwe dla organizmu ludzkiego [11].

Substancje pomocnicze powinny być obojętne w stosunku do substancji czynnych [9]. Należy jednak pamiętać, że niektóre substancje pomocnicze dodaje się celowo do masy tabletkowej, ponieważ w odpowiednich warunkach, wchodząc w interakcje z pozostałymi składnikami tabletki, wpływają korzystnie na biodostępność substancji leczniczej. W pozostałych przypadkach interakcje między składnikami preparatów nie są pożądane.

Podział substancji pomocniczych

Jak już wcześniej wspomniano, substancje pomocnicze mają wpływ nie tylko na cechy fizyczne postaci leku, lecz także na szybkość uwalniania substancji leczniczej i jej wchłaniania w organizmie chorego. Stąd też zastąpienie jednej substancji inną wymaga ponownego przeprowadzenia odpowiednich badań fizykochemicznych i biofarmaceutycznych [3, 4]. Trzeba zwrócić uwagę także na fakt, że niektóre substancje pomocnicze mogą speł-

niać jednocześnie kilka funkcji, z których najważniejsze przedstawiono poniżej [9, 12]. Substancje wiążące (zwilżające, lepiszcza), mają za zadanie łączenie cząstek proszku w większe agregaty. Do substancji wiążących o charakterze hydrofilowym należy żelatyna, skrobia (ziemniaczana, ryżowa i kukurydziana), guma arabska, sacharoza, glukoza, sorbitol, pochodne celulozy (metyloceluloza, hydroksyceluloza, hydroksyetyloceluloza, sól sodowa karboksymetylocelulozy), alginian sodu i poliwinylpirolidon. Jako lepiszcza bywają również stosowane roztwory substancji hydrofobowych, jak etyloceluloza, zeina, resirol i szelak. Zadaniem substancji rozsadzających jest spowodowanie jak najszybszego rozpadu granulatu lub tabletek. Działanie tych środków polega na zwiększeniu ich objętości wskutek pęcznienia w środowisku wodnym. Najczęściej stosowanym środkiem rozsadzającym jest skrobia, przy czym największą zdolność pęcznienia wykazuje skrobia ziemniaczana, a mniejszą kukurydziana lub pszeniczna. Inne substancje rozsadzające to pochodne celulozy (celuloza mikrokryształiczna, metolceluloza, sól sodową karboksymetolcelulozy), pektyny, kwas alginowy, alginian sodu i poliwinylpirolidon. Substancje rozsadzające dodawane są w ilości kilku procent masy tabletkowej.

Rolą substancji hydrofilizujących jest zwiększenie zwilżalności hydrofobowych substancji czynnych, które często zmniejszają działanie lepisz-

czy. Zmniejszając napięcie powierzchniowe ułatwiają przenikanie wody przez kapilary, co z kolei przyspiesza rozpad granulatu lub tabletki. Najczęściej stosowane substancje hydrofilizujące to monosteariany glicerylu, laurylosiarczan i cetylosiarczan sodu, polisorbate, aerosol. Mogą one wpływać niekorzystnie na cechy fizyczne granulatu lub tabletki, zmniejszając ich wytrzymałość. W zależności od dodanej ilości przyspieszają lub zwalniają uwalnianie substancji leczniczej.

Substancje utrzymujące wilgoć jak mleczan sodu, skrobia, sorbitol, zabezpieczają granulaty przed nadmiernym wysychaniem. Skłonność do nadmiernego wysychania wykazują przede wszystkim granulaty zawierające substancje lecznicze o charakterze hydrofobowym. Pewna ilość wilgoci, ściśle określona dla każdego rodzaju granulatu, jest niezbędna do otrzymania tabletek o właściwych parametrach.

Substancje zapobiegające zbyt szybkiemu rozpadowi znajdują zastosowanie głównie przy otrzymywaniu tabletek do ssania. Należą do nich dobrze rozpuszczalne związki, np. sacharoza. Sacharoza rozpuszczając się tworzy na powierzchni granulatu roztwór nasycony, utrudniając w ten sposób dyfuzję w głąb tabletki. Na podobnej zasadzie działają związki wielcząasteczkowe, np. sól sodowa karboksymetylocelulozy, karboksymetylodekstran. Duża lepkość roztworów tych substancji jest czynnikiem hamującym proces dyfuzji.

Substancje wypełniające mają za zadanie uzupełnienie masy granulatu lub tabletek w przypadku, gdy substancja czynna jest stosowana w bardzo małych dawkach. Mogą one spełniać jednocześnie którąkolwiek z wymienionych funkcji substancji pomocniczych. Z ważniejszych substancji pomocniczych należy wymienić cukry, takie jak sacharoza, glukoza, laktoza, mannitol, skrobia. Jeżeli w skład granulatu lub tabletek wchodzi substancje lotne lub płynne, to specjalnie dobrane substancje wypełniające – glina biała, bentonit, krzemionka koloidalna, spełniają jednocześnie rolę adsorbentów.

Metody wykrywania interakcji

W badaniu niezgodności między składnikami produktów leczniczych dużą rolę odgrywają metody analizy instrumentalnej, w tym metody analizy termicznej – różnicowa kalorymetria skaningowa (*ang. Differential Scanning Calorimetry, DSC*), różnicowa analiza termiczna (*ang. Differential Thermal Analysis, DTA*), termogravimetria (*ang. Thermogravimetry, TG*); metody spektroskopowe – spektrometria w zakresie podczerwieni (*ang. Infrared, IR*), IR z transformacją Fouriera (*ang. Fourier Transform IR, FT-IR*), spektrometria Ramana (*ang. Raman Spectroscopy*), podczerwień w bliskim zakresie (*ang. Near Infrared Spectroscopy, NIR*), magnetyczny rezonans jądrowy substancji w fazie stałej (*ang. Nuclear Magnetic Resonance, NMR*); metody dyfrakcji rentgenowskiej

– dyfrakcja rentgenowska substancji krystalicznych (*ang. X-Ray Diffraction, XRD*), dyfrakcja rentgenowska proszkowa (*ang. X-Ray Powder Diffraction, XRPD*), a także metody termomikroskopowe (*ang. Thermomicroscopy, TMS*) [12-15]. Ponieważ żadna z tych metod nie dostarcza jednoznacznych informacji o wystąpieniu interakcji pomiędzy składnikami formułacji, prowadzone są stale prace nad poszukiwaniem nowych, skuteczniejszych sposobów identyfikacji niezgodności.

Metody analizy termicznej są najczęściej stosowanymi technikami do szybkiej identyfikacji potencjalnej niezgodności. Korzysta się w tym przypadku z DSC, a w mniejszym stopniu z DTA i TG. Na brak zdolności do wzajemnej tolerancji składników mieszaniny wskazuje przede wszystkim zanik piku DSC lub DTA, lub pojawienie się nowego piku [12]. Cennych informacji dostarcza także kształt pików oraz charakterystyczne temperatury piku. Należy jednak zachować dużą ostrożności w trakcie interpretacji danych termooanalitycznych, ponieważ w wielu przypadkach poszerzenie efektu DSC lub DTA prowadzące do zmiany powierzchni piku oraz temperatur początku i maksimum piku jest po prostu wynikiem zmieszania składników próbki i nie odzwierciedla żadnych oddziaływań między nimi.

W wielu przypadkach interpretacja krzywych termoanalitycznych jest dosyć trudna. W związku z tym opracowano szereg modyfikacji polegających przede wszystkim na analizie badanej mieszaniny przy użyciu dwóch następujących po sobie cykli ogrzewania, analizie starzonych formułacji, porównaniu wyników dla świeżo sporządzonych próbek z próbkami poddawanymi testowi przyspieszonego starzenia, oraz na konstrukcji diagramu fazowego w przypadku mieszaniny, w której stwierdzono występowanie interakcji.

Do badania oddziaływań między składnikami mieszanin farmaceutycznych zastosowano także pomiary ciepła przemian fazowych, najczęściej topnienia, jakim ulegają analizowane substancje. Istotną zmianą entalpii topnienia substancji leczniczej następuje w efekcie interakcji między nią a substancją pomocniczą. Porównując wartość obniżenia ciepła topnienia dla próbek otrzymanych trzema sposobami – poprzez sprasowanie mieszaniny wymieszanej w mieszalniku bębnowym; wskutek zwykłego mieszania; oraz w efekcie sprasowania zmieszanych składników stwierdzono, że najniższe wartości ciepła topnienia wskazu-

jące na niezgodność pomiędzy składnikami uzyskano dla mieszanin sprasowanych. Oddziaływanie ułatwia lepszy kontakt pomiędzy cząsteczkami substancji czynnej i pomocniczej.

Literatura

- [1] Farmakopea Polska VIII, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa 2008
- [2] European Pharmacopoeia 6, Council of Europe, Strasbourg 2007
- [3] Wang B., Siahhan T., Soltero R., Drug delivery: Principles and applications. Wiley Intersci., Hoboken 2005
- [4] Lund W., The Pharmaceutical Codex. 12th Ed., The Pharmaceutical Press, London 1994
- [5] Zaki A., Vijay K., Atul K., Sohail A., Drug-excipient(s) interactions and compatibility study: A review. J. Pharm. Res., 2010, 3, 2092-2095
- [6] Nishath F., Tirunagari M., Husna K.Q., Nandagopal A., Jangala V.R., Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development. J. App. Pharm. Sci., 2011, 1, 66-71
- [7] Krówczyński L., Rybacki E., Interakcje w fazie farmaceutycznej. Biblioteka Farmaceuty, Tom 12, PZWL, Warszawa 1986
- [8] Janicki S., Szulc J., Woyczkowski B., Zbiór recept.

Wyd. IV, Akademia Medyczna w Gdańsku, Gdańsk 2003

[9] Janicki S., Fiebig A., Szniotowska M., Farmacja stosowana. Wyd. IV, PZWL, Warszawa 2002

[10] The United States Pharmacopeia USP 30. The National Formulary NF 25, Vol. 1, The US Pharmacopeial Convention, Rockville 2006

[11] British Pharmacopoeia 2004, Vol. 1-3, The Stationery Office, London 2004

[12] Wesołowski M., Interakcje między składnikami preparatów farmaceutycznych. Laboratorium, Przegląd Ogólnopolski, 2007, 5, 28-31

[13] Adeyeye M.Ch., Brittain H.G. (Eds), Preformulation in solid dosage form development. Informa, Healthcare, New York 2008

[14] Bharate S.S., Bharate S.B., Bajaj A.N., Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. J. Excipients and Food. Chem., 2010, 1, 3-26

[15] Ford J.L., Timmins P.: Pharmaceutical thermal analysis. Techniques and applications. Ellis Horwood, Chichester 1989

* Prof. Marek Wesołowski, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, e-mail: marwes@gumed.edu.pl

