



μ

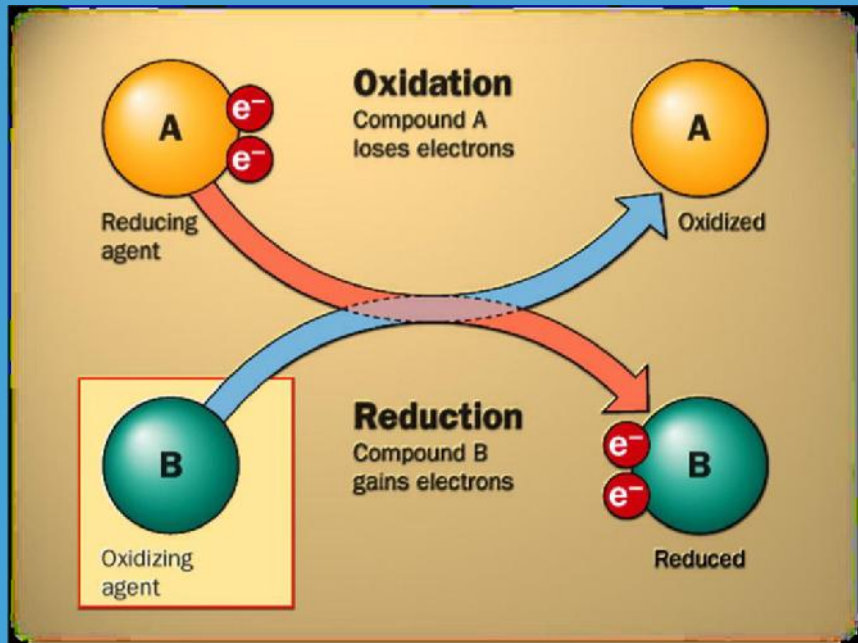
μ

μ

μ

ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

μ



Ιωάννης Ντότσικας

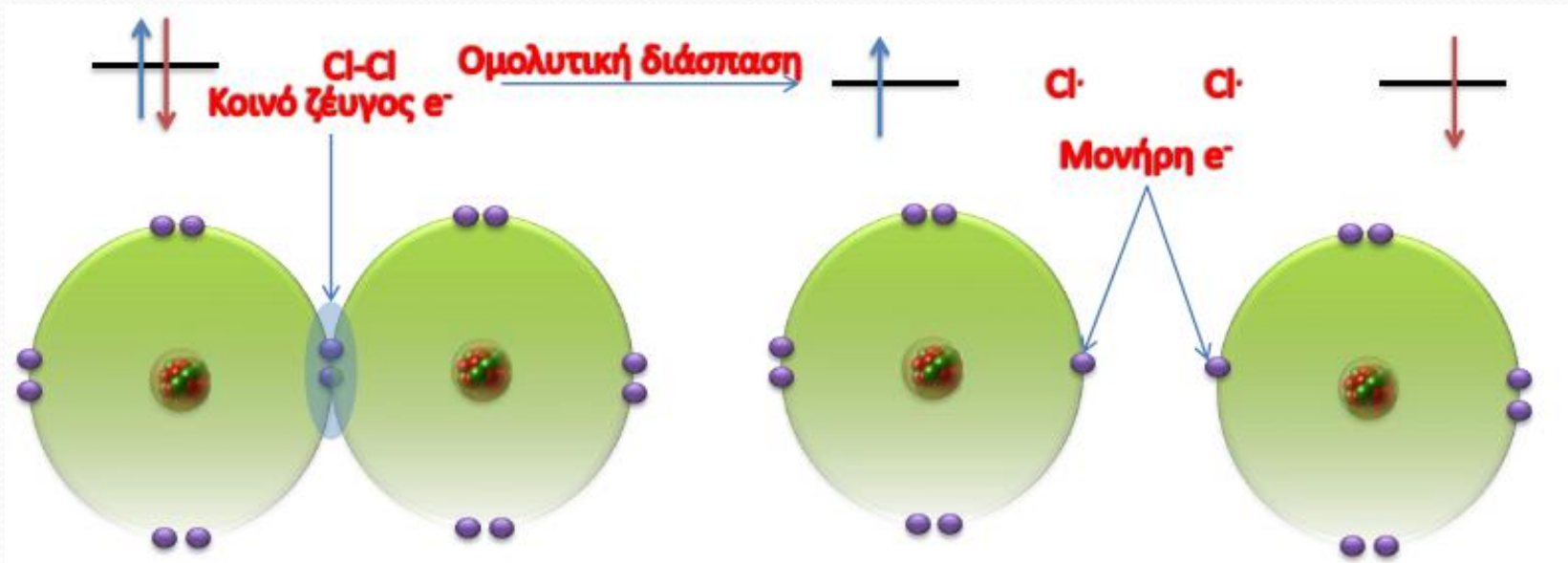
Αν. Καθηγητής

- Βασικός παράγοντας αστάθειας ορμονών, βιταμινών, ελαίων, λιπών
- Ουσίες σε υγρή και στερεή κατάσταση, σε υδατικά ή μη υδατικά διαλύματα
- Οι οξειδωτικές αντιδράσεις καταλύονται από **φως, μεταλλοϊόντα, οξειδωτικά μέσα** (οξυγόνο ατμόσφαιρας)
- Παρεμποδίζονται με προσθήκη αντιοξειδωτικών και χηλικών αντιδραστηρίων, καθώς και με ελάττωση ή πλήρη αφαίρεση του οξυγόνου
- Οι οξειδώσεις των φαρμακευτικών προϊόντων που εξελίσσονται βραδέως από μοριακό οξυγόνο σε φυσιολογικές συνθήκες θερμοκρασίας καλούνται **αυτοξειδώσεις**. Φύλαξη σε σκοτεινόχρωμους περιέκτες για αποφυγή φωτολυτικών ενεργοποιήσεων

Μηχανισμοί οξειδωτικών αντιδράσεων

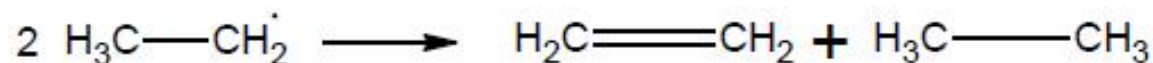
- **Αλυσιδωτές αντιδράσεις μέσω ελευθέρων ριζών**

Οι ελεύθερες ρίζες είναι άτομα ή μόρια που περιέχουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια και σχηματίζονται από ομολυτική σχάση δεσμού



- Οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν καταστροφή του μορίου είτε λόγω οξείδωσης είτε λόγω μετατροπής της ένωσης από δυσαναλογικότητα* σε κορεσμένα και ακόρεστα προϊόντα

*δυσαναλογικότητα: η μετατροπή μορίων που βρίσκονται σε μέσο βαθμό οξείδωσης σε δύο διαφορετικά μόρια με κατώτερο και ανώτερο βαθμό οξείδωσης



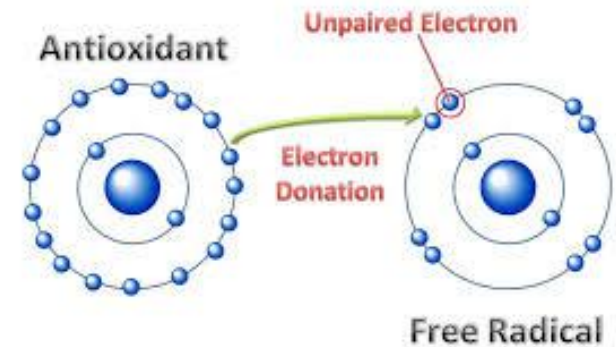
Μηχανισμοί παραγωγής ελευθέρων ριζών

Φωτοχημική ενεργοποίηση
 Παροχή ενέργειας 50-100 kcal/mole
 (ενέργεια διάσπασης δ.δ.) →
 ακτινοβολία 300-600 nm αποδίδει
 τέτοιο ποσό ενέργειας

Θερμική ενεργοποίηση
 Σε αέρια κατάσταση παροχή ενέργειας
 20-40kcal/mole μπορεί να διασπάσει
 οποιοδήποτε δεσμό παρόμοιου
 ενεργειακού περιεχομένου

Η δραστικότητα των ελευθέρων ριζών

- είναι αντίστροφη της σταθερότητας τους
- καθορίζει την συμμετοχή τους σε αλυσιδωτές αντιδράσεις
- η πιθανότητα συντονισμού επηρεάζει την δραστικότητα



Σταθερότητα ριζών*

τριτοταγείς > δευτεροταγείς > πρωτοταγείς

*Στις τριτοταγείς το e⁻ απεντοπίζεται στο μόριο, άρα υπάρχει μεγαλύτερος αριθμός δομών συντονισμού

Οι πολύ δραστικές μορφές έχουν την τάση να συζεύξουν το μονήρες e⁻ προκαλώντας βίαια οξειδώσεις και αντιδράσεις δυσαναλογικότητας

Στάδια αλυσιδωτών αντιδράσεων

Έναρξη

- $Ra + H-R \xrightarrow{\text{φως ή θερμότητα}} Ra-H + R\cdot$ (Cu^{2+} , Fe^{3+} , Ni^{3+} , Co^{3+})
(Ra = παράγοντας έναρξης ή ενεργοποιητής)

Διάδοση (οι αντιδράσεις αυτοκαταλύονται συνεχώς)

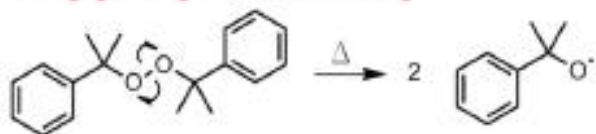
- $R\cdot + O_2 \longrightarrow ROO\cdot$ (υπεροξειδία)
- $RH + ROO\cdot \longrightarrow ROOH + R\cdot$
- $ROOH \longrightarrow RO\cdot + OH\cdot$

Τερματισμός

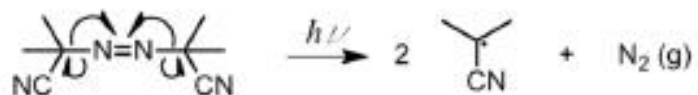
- $ROO\cdot + X \longrightarrow ROOX$ (ανενεργό προϊόν)
- $R\cdot + R\cdot \longrightarrow R-R$ (σύζευξη 2 ριζών)

Μέθοδοι δημιουργίας ενεργοποιητών

Θερμική διάσπαση



Φωτόλυση



Αναγωγή



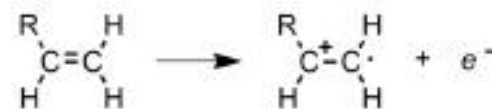
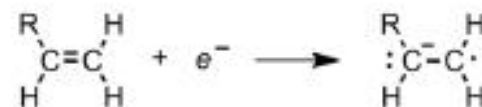
Ιονίζουσα ακτινοβολία



File:Initiation - ionizing radiation.png



Ηλεκτρόλυση



Διάδοση

Διαδικασία οξείδωσης:

Σχηματισμός ελεύθερης ρίζας

απορρόφηση μοριακού οξυγόνου O₂

και

σχηματισμός υπεροξειδίων

σχηματισμός νέων ριζών

(διάσπαση υπεροξειδίων

→



→



→



→



Δεσμός O-O → χαμηλής ενέργειας δεσμός ~ 30kcal/mole → απαιτείται ελάχιστη ενέργεια για τη διάσπαση του → συνεχής δημιουργία ελευθέρων ριζών
Η αντίδραση αυτοκαταλύεται



Άλλες διαδικασίες

• Απόσπαση H

• Προσθήκη σε δδ

• Μετάθεση

→



→

→

Τερματισμός

Πως πραγματοποιείται ο τερματισμός μιας αλυσιδωτής αντίδρασης?
Με δύο οδούς...

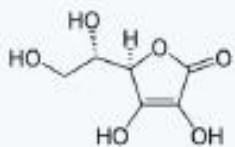
1. Σύζευξη δύο ριζών →



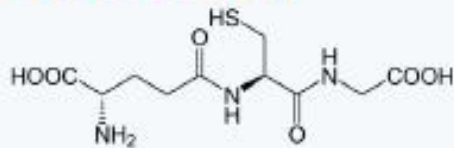
2. Δέσμευση δραστικού ενδιάμεσου → $R\cdot + \text{Αντιοξειδωτικό} \rightarrow R\text{-Αντιοξειδωτικό}$

Συνήθη αντιοξειδωτικά

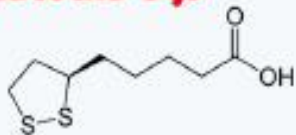
Ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C)



Γλουταθειόνη



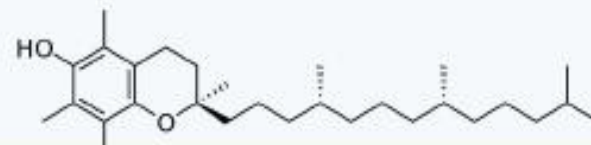
Λιποϊκό οξύ



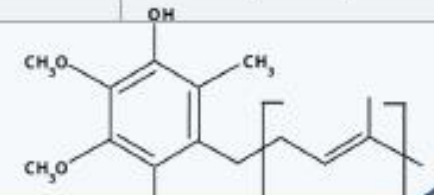
Καροτένιο



α-τοκοφερόλη



ουβικινόλη

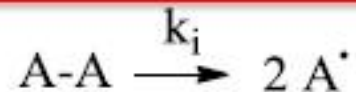


Antioxidant metabolite	Solubility	Concentration in human serum (μM) ^[36]	Concentration in liver tissue (μmol/kg)
Ascorbic acid (vitamin C)	Water	50 – 60 ^[36]	260 (human) ^[37]
Glutathione	Water	4 ^[36]	6,400 (human) ^[37]
Lipoic acid	Water	0.1 – 0.7 ^[39]	4 – 5 (rat) ^[40]
Uric acid	Water	200 – 400 ^[41]	1,600 (human) ^[37]
Carotenes	Lipid	β-carotene : 0.5 – 1 ^[42] retinol (vitamin A) : 1 – 3 ^[43]	5 (human, total carotenoids) ^[44]
α-Tocopherol (vitamin E)	Lipid	10 – 40 ^[43]	50 (human) ^[37]
Ubiquinol (coenzyme Q)	Lipid	5 ^[45]	200 (human) ^[46]

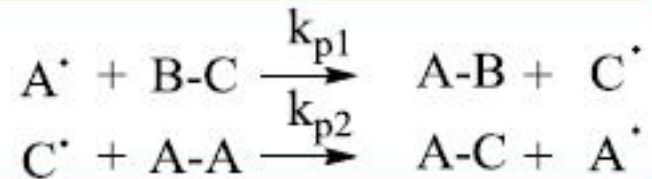
Η κινητική των οξειδωτικών αντιδράσεων

- είναι αρκετά πολύπλοκη
- Κάθε στάδιο χαρακτηρίζεται από μία σταθερά

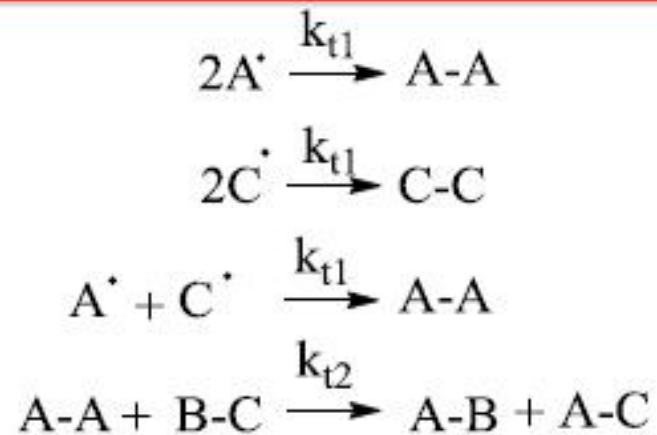
Έναρξη




Διάδοση



Τερματισμός



- 
- Όσο μεγαλύτερη είναι η συχνότητα των αντιδράσεων στο στάδιο του τερματισμού, τόσο μικρότερο θα είναι το μήκος των αλυσιδωτών αντιδράσεων
 - Η έκταση των αντιδράσεων εξαρτάται και από:
 - 1) Την ταχύτητα του κάθε σταδίου ξεχωριστά
 - 2) Την παρουσία ουσιών που επάγουν τη δημιουργία ελευθέρων ριζών
 - 3) Τη δεκτικότητα του υποστρώματος σε προσβολές ριζών, π.χ. αν οι ρίζες προέρχονται από το διαλύτη, η αντίδραση ενισχύεται, ενώ αν υπάρχουν αντιοξειδωτικά υπάρχει μεγάλη τάση να δεσμεύουν τις ρίζες

1. φαινόλες

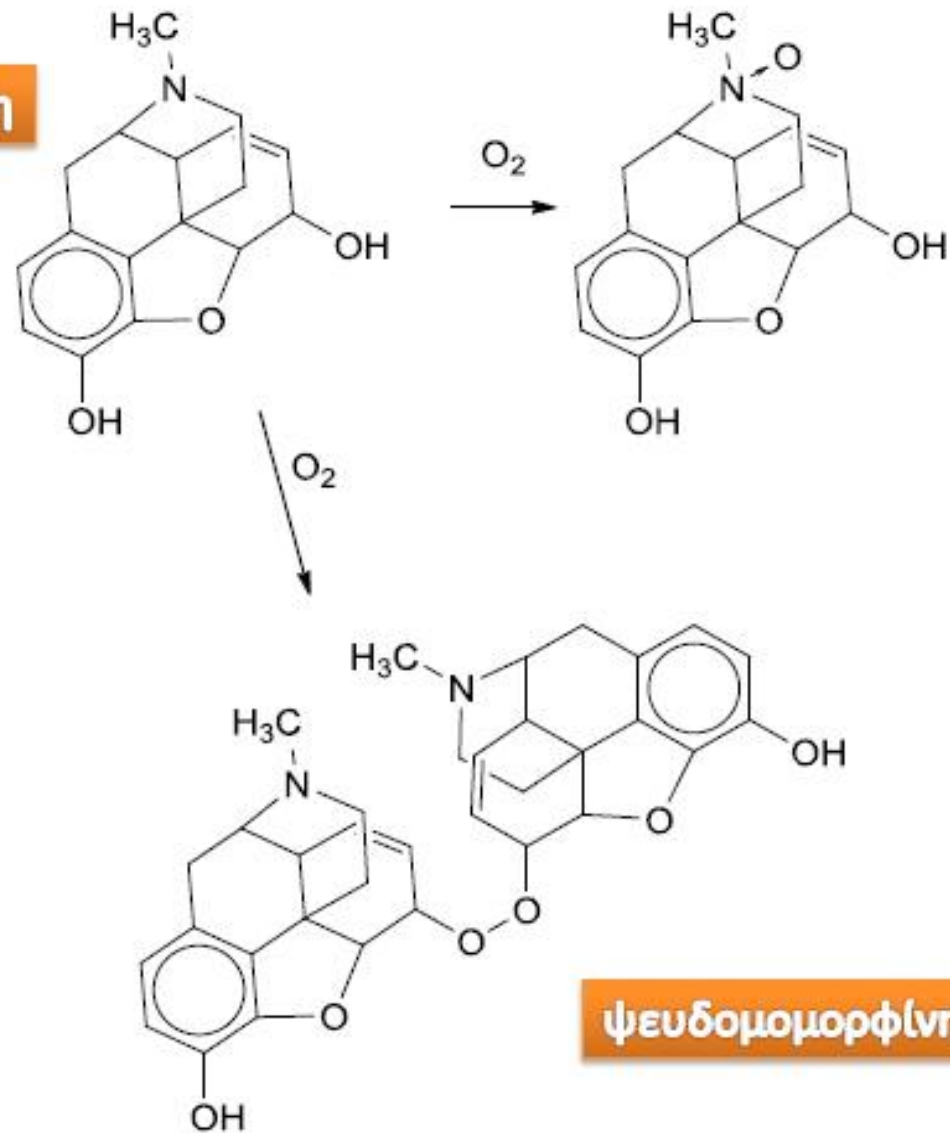
Μορφίνη

Επιταχύνεται από

- το pH
- την ποσότητα O_2
- Το ηλιακό φώς
- Την υπεριώδη ακτινοβολία
- Ίχνη τρισθενούς σιδήρου
- Μύκητες

Χαρακτηριστική κιτρινη-καφέ χροια των άχρωων διαλυμάτων της

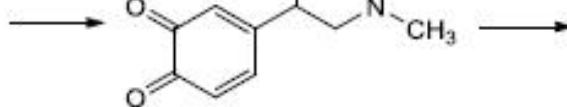
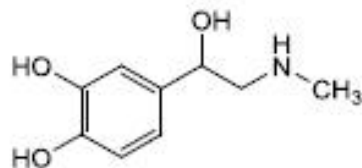
Μορφίνη



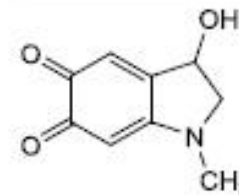
Μορφίνη-N-οξειδίο

ψευδομορφίνη

Αδρεναλίνη



Αδρενόχρωμα



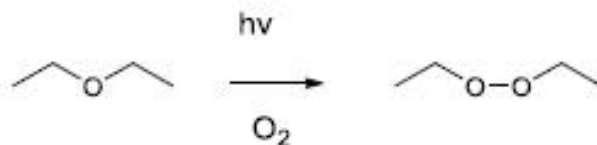
3-hydroxy-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-5,6-dione

Ευχερής οξείδωση

Η ταχύτητα αντίδρασης αυξάνεται από οξειδωτικά π.χ. Ag_2O , O_2

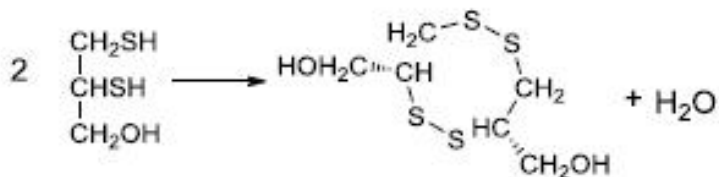
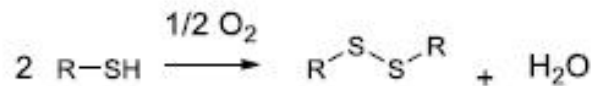
Αιθέρες

Διαιθυλαιθέρας



Θειοαλκοόλες

Σχηματισμός δισουλφιδίων και διάσπαση προς ελεύθερες ρίζες και περαιτέρω οξείδωση

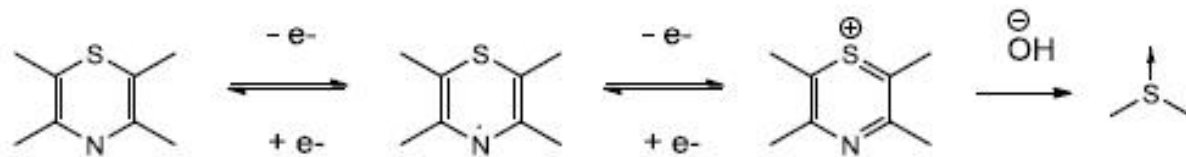


Διμερκαπρόλη

Θειοαιθέρες

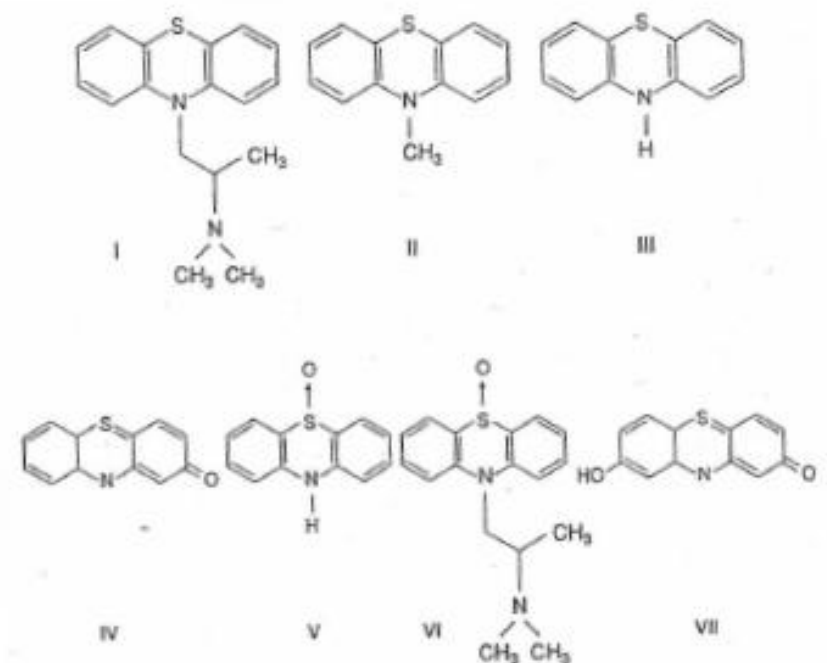
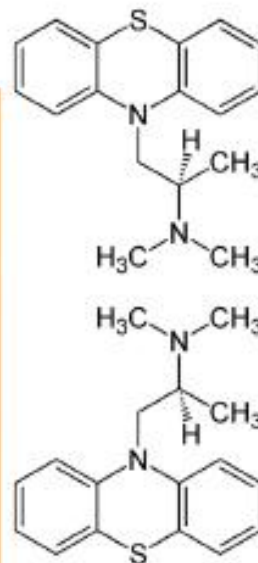
Φαινοθειαζίνες

Παρουσία φωτός θερμότητας και υπό την επίδραση ατμοσφαιρικού αέρα ή O₂

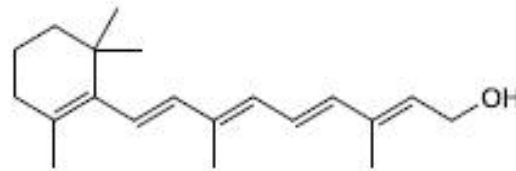


Προμεθαζίνη (Phenergan)

- Cu^{2+} Fe^{3+} ↑ ταχύτητας αντίδρασης
 - Fe^{3+} ↑ ενίσχυση του σχηματισμού ημικινόνης και σχάσης της πλευρικής αλυσίδας → προσθήκη EDTA δεσμεύει τα ιόντα Fe^{3+} αλλά ενισχύονται παράπλευρες αντιδράσεις
- Προστασία από το φως,
αποστείρωση σε ατμόσφαιρα N₂
(ενέσιμα)



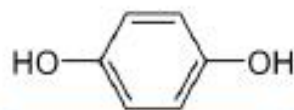
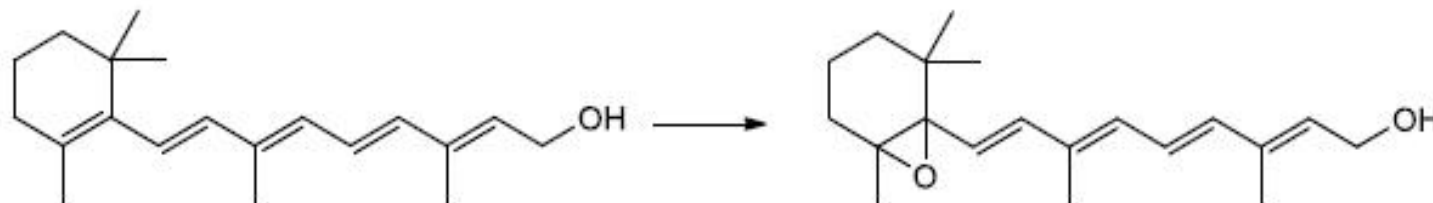
Βιταμίνη Α (Ρετινόλη)



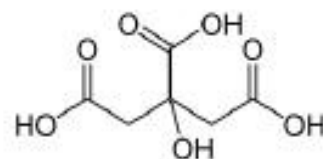
Πολύ ευπαθής σε οξείδωση μέσω 5, 6 εποξειδίου – ακολουθεί κινητική ψευδομηθενικής ή και πρώτης τάξης

Στην περίπτωση της ψευδομηθενικής τάξης $\log k \sim$ πίεσης υδρατμών \rightarrow προστασία από υγρασία

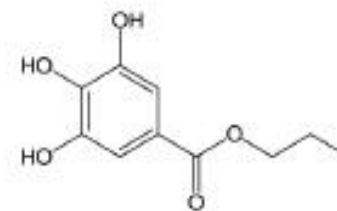
Προστασία – προσθήκη αντιοξειδωτικών (υδροκινόννη, κιτρικό οξύ, γαλλικό προπύλιο) – χαμηλή θερμοκρασία, αδρανές αέριο κατά την φύλαξη



υδροκινόννη

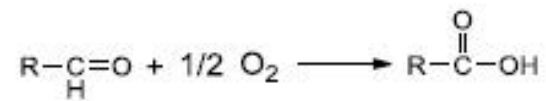


κιτρικό οξύ

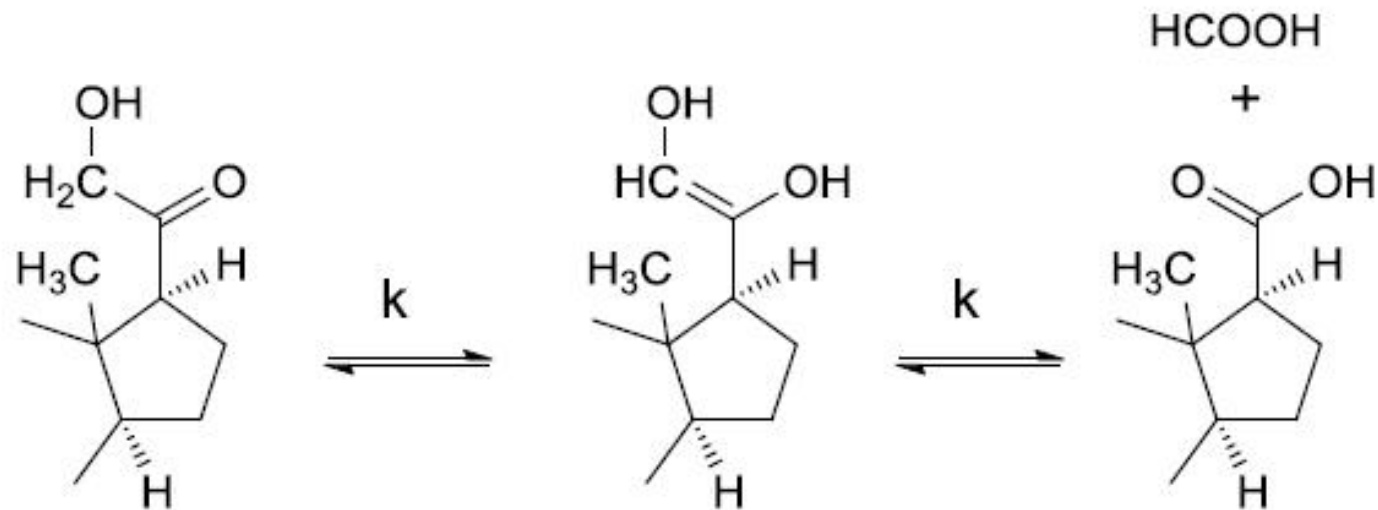


γαλλικό προπύλιο

Αλδεΐδες



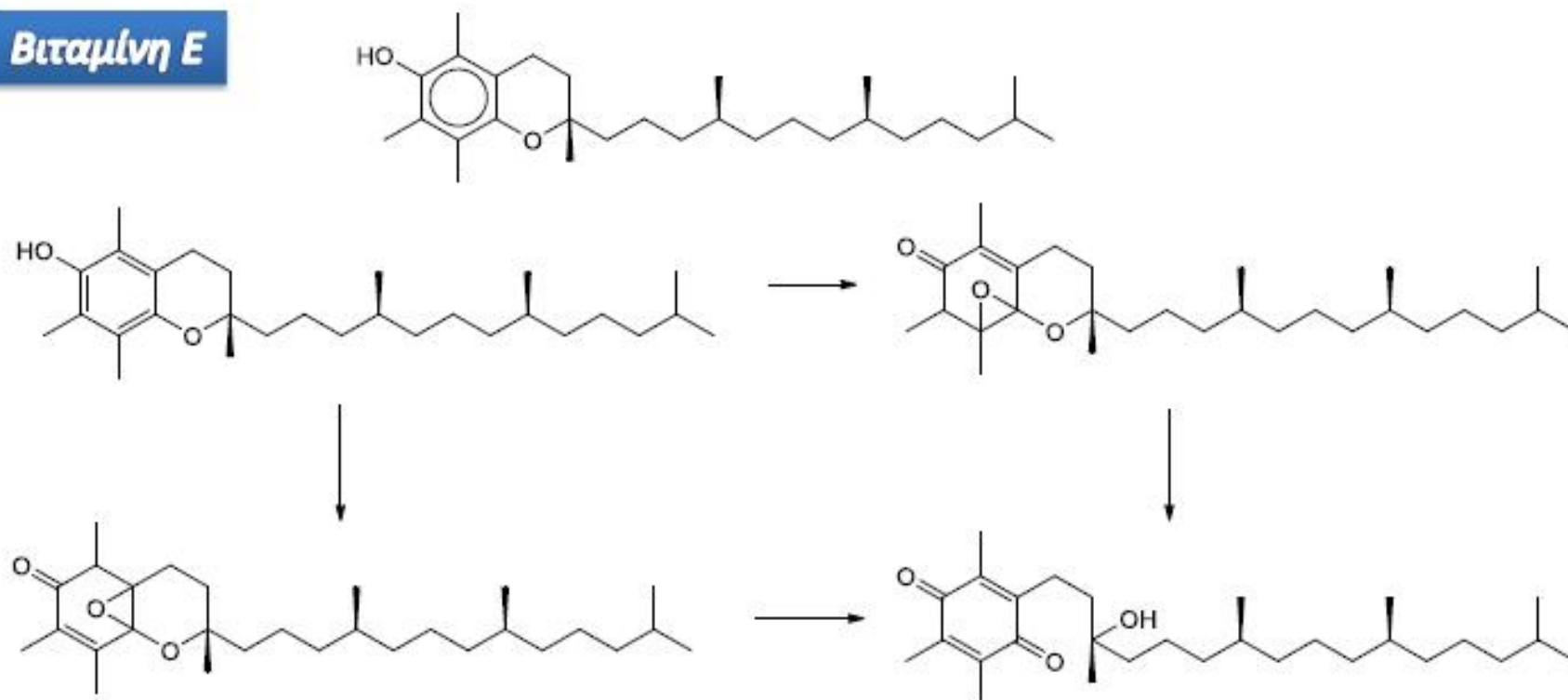
α-κετολικά στεροειδή



Οξείδωση μέσω της ενολικής μορφής

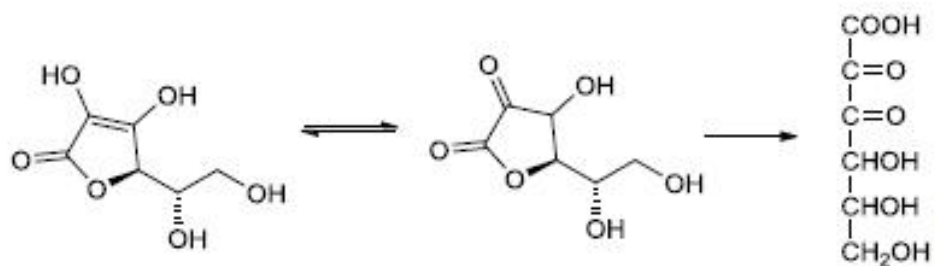
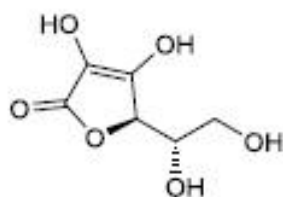
Οξείδωση μέσω ενολικής μορφής

Βιταμίνη E



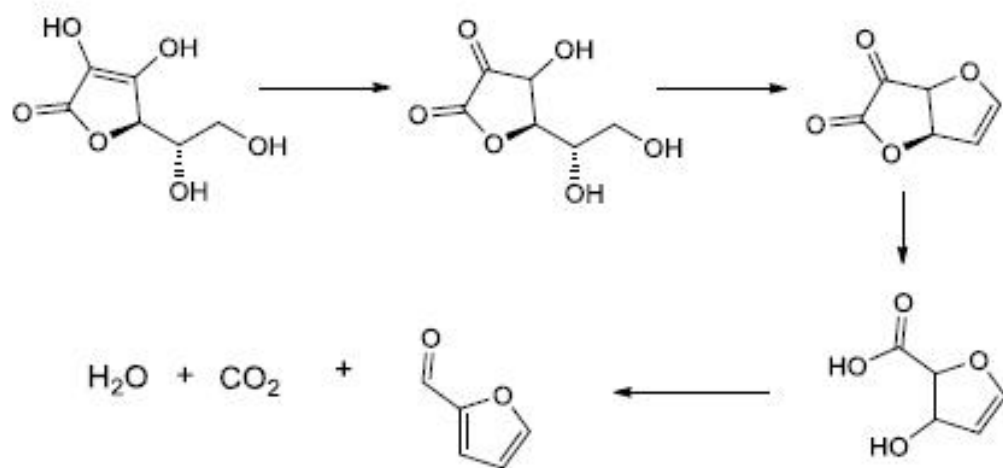
Πολύ ισχυρό αντιοξειδωτικό – εστεροποίηση της φαινόλης προκαλεί μείωση της αντιοξειδωτικής δραστηριότητας

Βιταμίνη C – ασκορβικό οξύ

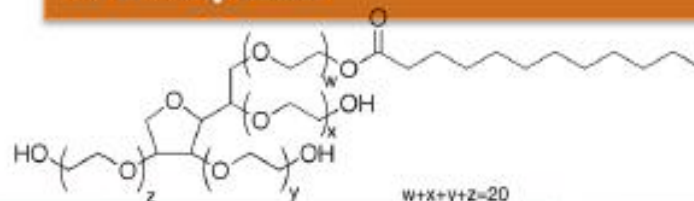


δικετογουλονικό

Αντιστρεπτή οξείδωση προς δεϋδροασκορβικό –
Εηαρτάται από το pH, O₂, μεταλοΐόντα κυρίως Cu²⁺ και Fe²⁺



Διασπάται ακόμα και σε
αναερόβιες συνθήκες
Πολύ ισχυρό αντιοξειδωτικό –
προστίθεται συχνά σε
φαρμακευτικά σκευάσματα
Προσθήκη Tween (polysorbate)
δεσμεύει το O₂ και προστατεύει
το ασκορβικό



w+x+y+z=20

Παράγοντες που επηρεάζουν την ταχύτητα των οξειδωτικών αποικοδομήσεων

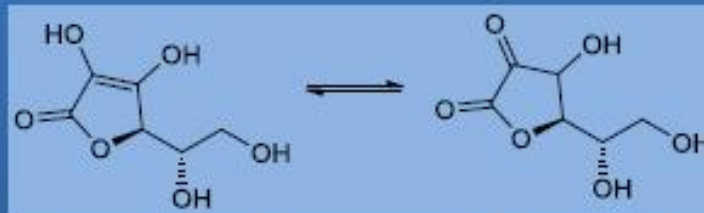
1. Δομή του μορίου

1. Μόρια πλούσια σε e- παράγουν ελεύθερες ρίζες ευκολότερα
2. Αυξόχρωμες ομάδες – αυξημένη συζυγία οξειδώνονται ευκολότερα
3. Φαινολικά OH → ευχερής απόσπαση πρωτονίου → ευχερής οξείδωση
4. Μόρια που διευκολύνουν τον σχηματισμό ελευθέρων ριζών → δημιουργία υπεροξειδίων → οξείδωση

2. Παρουσία οξειδωτικών ουσιών

1. Βαρέα μέταλλα (Cu^{2+} , Fe^{3+} , Ni^{3+} , Co^{3+}) → αποσπούν ένα e → διευκολύνουν τον σχηματισμό ελευθέρων ριζών
(Συχνά βρίσκονται ως προσμίξεις σε ρυθμιστικά άλατα)

Π.χ οξείδωση ασκορβικού

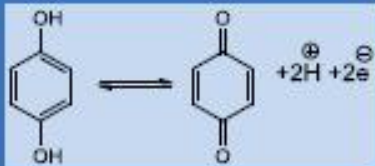


Προσθήκη $2 \times 10^{-4} \text{ M}$ → αύξηση της ταχύτητας αντίδρασης 10000 φορές

3. pH του διαλύματος

Επηρεάζει το δυναμικό οξειδωσης (συστήματα που συμμετέχουν H^+). Συχνά πρέπει να παρέχεται η σωστή $[H^+]$ με ρυθμιστικό διάλυμα

$$\begin{aligned} E &= E_0 + \frac{RT}{2F} \ln \frac{[\text{κινόνη}][H^+]^2}{[\text{υδροκινόνη}]} = E_0 + \frac{RT}{2F} \ln [H^+]^2 \frac{[\text{κινόνη}]}{[\text{υδροκινόνη}]} \\ &= E_0 + \frac{2RT}{2F} \ln [H^+] + \frac{RT}{2F} \ln \frac{[\text{κινόνη}]}{[\text{υδροκινόνη}]} \\ &= E_0 + 2.303 \frac{RT}{F} \log [H^+] + 2.303 \frac{RT}{2F} \log \frac{[\text{κινόνη}]}{[\text{υδροκινόνη}]} \\ &= E_0 - \frac{RT}{F} pH + \frac{RT}{2F} \ln \frac{[\text{κινόνη}]}{[\text{υδροκινόνη}]} \end{aligned}$$



Αύξηση του pH (αλκαλικό) \rightarrow ελάττωση του δυναμικού $E \rightarrow$ ελάττωση της οξειδωτικής τάσης της κινόνης

4. Θερμοκρασία Αύξηση της θερμοκρασίας \rightarrow αύξηση της σταθεράς ταχύτητας της οξειδωσης

Μείωση $\sim 0^\circ\text{C} \rightarrow$ μηδενισμός της ταχύτητας αποικοδόμησης

5. Διαθέσιμη ποσότητα O_2 διαλυμένο + στον κενό χώρο του περιέκτη \rightarrow αύξηση της οξειδωτικής ικανότητας

Τεχνικές παρεμπόδισης οξειδωτικών αντιδράσεων

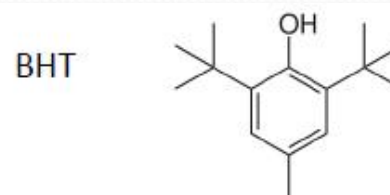
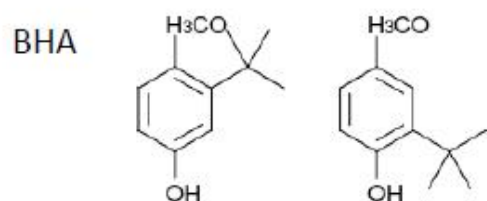
- **A) ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ**

Τα αντιοξειδωτικά καλούνται και αρνητικοί καταλύτες. Διακρίνονται σε:

- I) Ουσίες που οξειδώνονται ταχύτερα από το προϊόν (παγίδες οξυγόνου), π.χ. υποθειώδη, ασκορβικό οξύ
- II) Ουσίες που προκαλούν διακοπή των αλυσιδωτών αντιδράσεων (αντιδρούν με ελεύθερες ρίζες σχηματίζοντας σταθερά σώματα ή αντιδρούν με τους παράγοντες έναρξης ελαττώνοντας τη συγκέντρωσή τους)

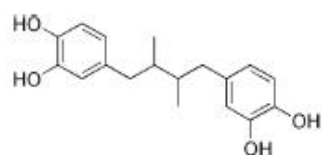
Ουσίες που αντιδρούν με ελεύθερες ρίζες (αληθινά αντιοξειδωτικά)

- Συνήθως αρωματικές αμίνες και φαινόλες

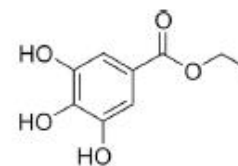


Εστέρες γαλλικού οξέος

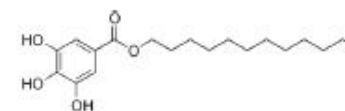
NDGA (Nordihydroguaiaretic acid)



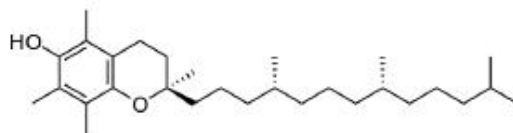
Ethyl gallate



Dodecyl gallate



Alpha - Tocopherol

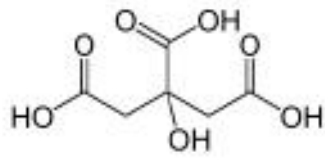


Αναγωγικοί παράγοντες

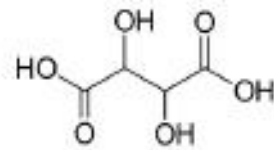
- Οξειδώνονται ταχύτερα από το δραστικό συστατικό – δυνατόν και να αντιδράσουν με ελεύθερες ρίζες – ενώνονται με τα υπεροξείδια και σχηματίζουν σταθερές ενώσεις

Συνεργείς των αντιοξειδωτικών

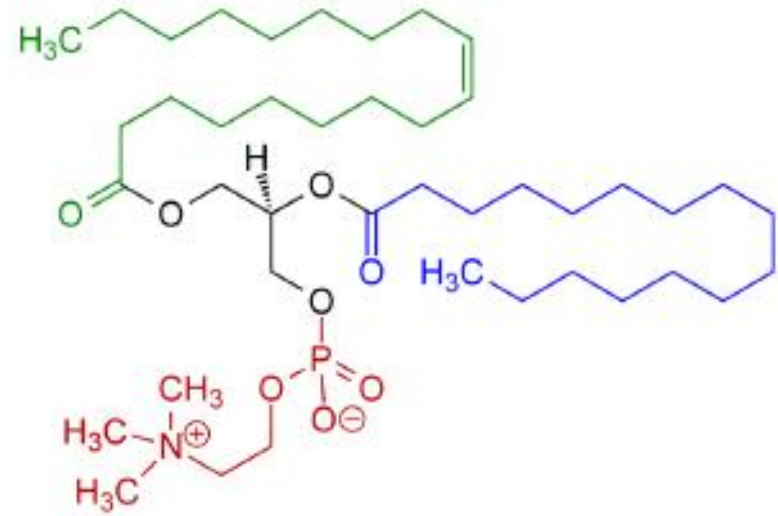
- Ασθενή αντιοξειδωτικά – ενισχύουν τη δράση των βασικών αντιοξειδωτικών – δεσμεύουν συνήθως βαρέα μέταλλα που δρουν ως καταλύτες οξειδωτικών αντιδράσεων



Citric acid

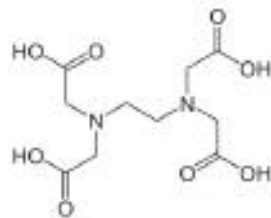


Tartaric acid



λεκιθίνη

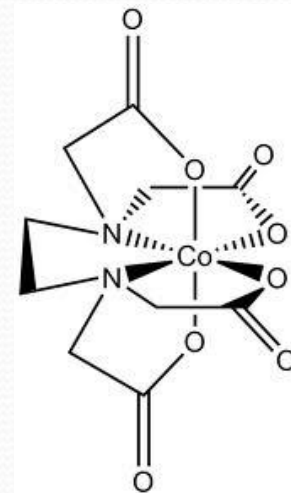
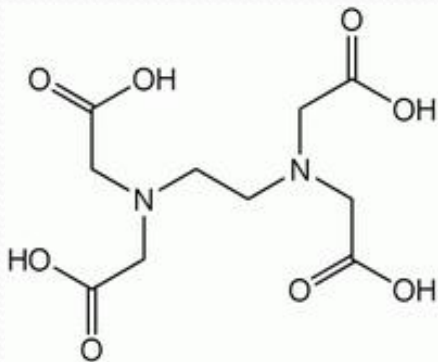
EDTA



Χηλικά σύμπλοκα: Σύμπλοκα με κυκλικό(-ούς) δακτύλιο(-ους) που σχηματίζονται μεταξύ μεταλλοϊόντος και οργανικού συμπλεκτικού μέσου (π.χ. **πολυαμίνες** ή **αμινοπολυκαρβοξυλικά οξέα**).

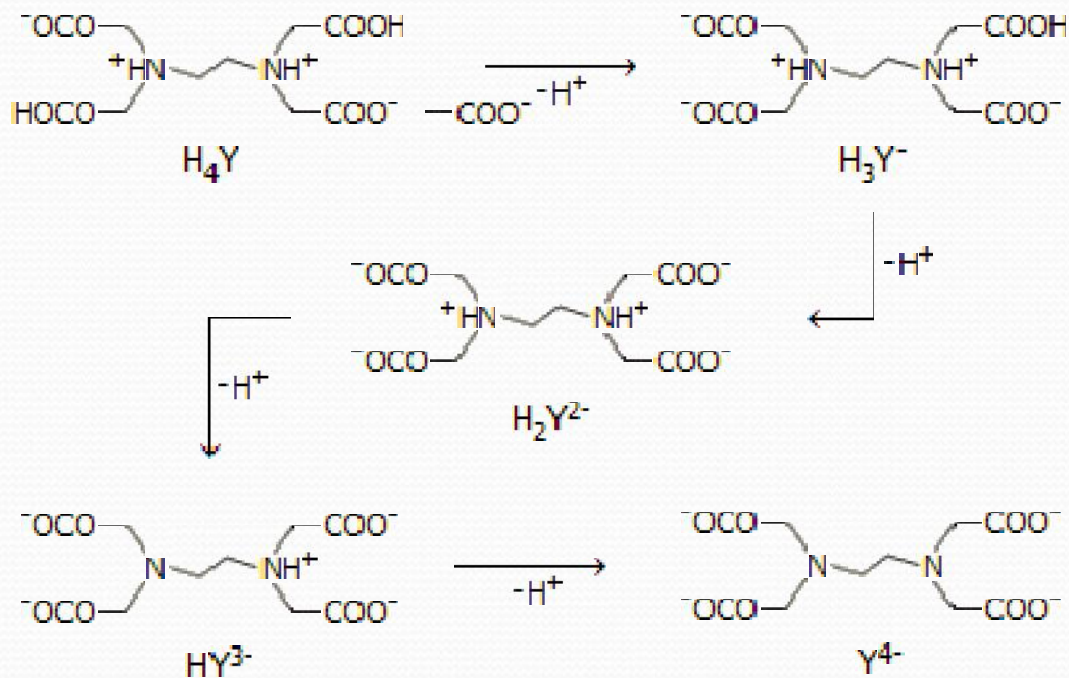
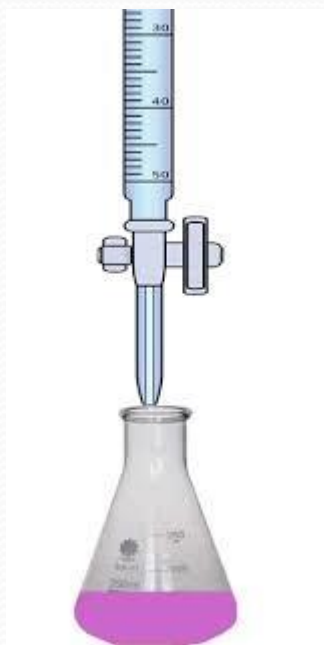
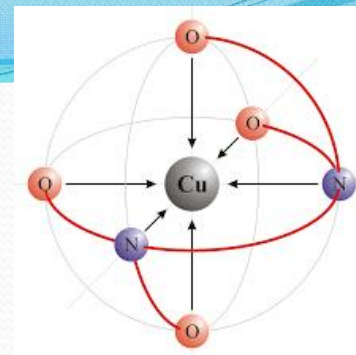
Οι **5**μελείς ή **6**μελείς δακτύλιοι που συνήθως σχηματίζονται είναι θερμοδυναμικά σταθεροί, ενώ η στοιχειομετρία τους είναι **ΚΑΘΟΡΙΣΜΕΝΗ ΚΑΤΑΛΛΗΛΑ** για ποσοτική ανάλυση

EDTA (**E**thylene**d**iamine-**N,N,N',N'**-**tetra**acetic acid)



EDTA

- το συνηθέστερο συμπλεκτικό αντιδραστήριο.
- Τα **N** και **COO⁻** δρουν ως βάσεις κατά Lewis
- είναι οξύ. Συμβολίζεται και ως **H₄Y**.



ρka: 2.0 / 2.7 / 6.2 / 10.3

EDTA

-Χρησιμοποιείται η περισσότερο υδατοδιαλυτή μορφή του, το δινατριούχο άλας του, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}$.

-**Μειονέκτημα:** Είναι τετραπρωτικό οξύ.

-Θα υπάρχουν στο διάλυμα: H_4Y , H_3Y^- , H_2Y^{2-} , HY^{3-} , Y^{4-}

Η μορφή που αντιδρά πιο εύκολα

-Όσο **πιο ιοντισμένο** είναι το EDTA, τόσο περισσότερο συμπλοκοποιείται με το μεταλλοϊόν.

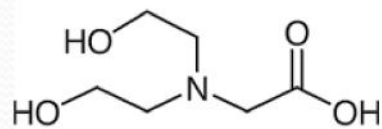
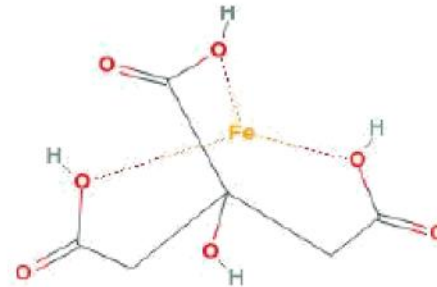
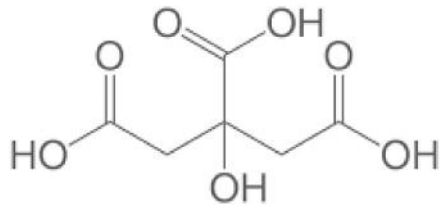
-Σε **αλκαλικό περιβάλλον** συμπλοκοποιείται με όλα σχεδόν τα μεταλλοϊόντα.

-Σε **όξινο περιβάλλον** δρα ως εκλεκτικό αντιδραστήριο.

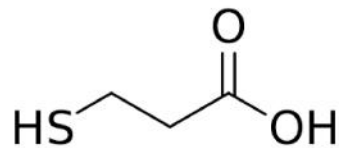
Συμπλοκοποιείται με όσα μεταλλοϊόντα έχουν αυξημένη συμπλοκοποιητική ικανότητα (όχι τα μονοσθενή).

-Παρόμοια δρα το κιτρικό οξύ και άλλα παράγωγα

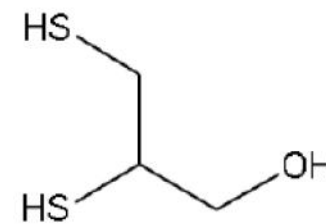
Citric acid



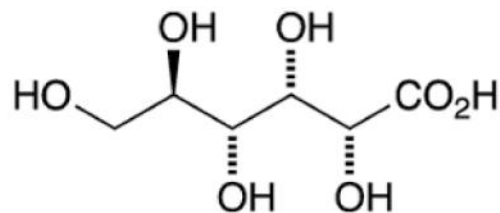
n,n-bis(2-hydroxyethyl)glycine



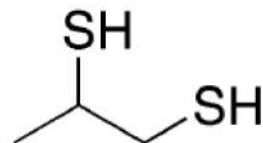
thiopropionic acid



dimercaprol.



gluconic acid



1,2-propanedithiol

Ιδιότητες αντιοξειδωτικού

- Σταθερότητα
- Δραστικό σε ευρεία περιοχή pH
- Διαλυτό και στην οξειδωμένη μορφή του συστήματος
- Άχρωμο
- Ατοξικό ή πολύ χαμηλής τοξικότητας
- Να μην είναι πτητικό ή ερεθιστικό
- Δραστικό σε χαμηλές συγκεντρώσεις
- Θερμοσταθερό
- Συμβατό με τον περιέκτη
- Το αντιοξειδωτικό αλλά και τα προιόντα οξείδωσης να μην αντιδρούν ή απενεργοποιούν το δ.σ.

Τι πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την επιλογή αντιοξειδωτικών

- Σκευάσματα 2 φάσεων υδατοδιαλυτό + μη υδατοδιαλυτό οξειδωτικό
- Ποσότητα αντιοξειδωτικού 0.01-0.1%
- Αποφεύγονται οι ουσίες που εμποδίζουν την οξείδωση των αντιοξειδωτικών
- Ανόργανα ανιόντα, αλδεΐδες κετόνες και αλκαλοειδή → παρεμπόδιση δράσης υποθειωδών
- Υποθειώδη → μετατρέπονται σε θειικά → αλλάζει το pH του διαλύματος
- Να μην σχηματίζονται ανενεργά προϊόντα από τη συνένωση αντιοξειδωτικού και δ.σ.

Μείωση περιεχόμενου O_2 στον κενό χώρο του περιέκτη

Συνήθως προσθήκη αδρανούς αερίου π.χ. N_2 – παλιότερη χρήση CO_2 αλλάζει το pH του διαλύματος

Μείωση περιεχόμενου O_2 στον διαλύτη

1. Βρασμός του σκευάσματος \rightarrow απομάκρυνση O_2

Θερμοκρασία ($^{\circ}C$)	O_2 που περιέχεται στο H_2O (mL/L)
4	9.15
25	5.75
100	0

Ψύξη σε περιβάλλον ελεύθερο O_2 \rightarrow δεν απορροφά

Ψύξη σε περιβάλλον με O_2 \rightarrow η περιεχόμενη ποσότητα οξυγόνου διπλασιάζεται

2. Διοχέτευση N_2 υπό πίεση \rightarrow παρασύρει το διαλυμένο O_2

3. Παροχή N_2 στον κενό χώρο του περιέκτη αμέσως πριν τη σφράγιση του

Προφύλαξη από φωτολύσεις

Φωτολυτικές σχέσεις → σχηματισμός ελευθέρων ριζών
Παρεμποδίζεται η φωτολυτική διάσπαση κατά την

1. Παρασκευή
2. Μορφοποίηση
3. Συσκευασία
4. Αποθήκευση