Εθνικόν και Καποδιστριακόν Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας

ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Φωτολυτικές αποικοδομήσεις φαρμάκων



Ιωάννης Ντότσικας

Καθηγητής

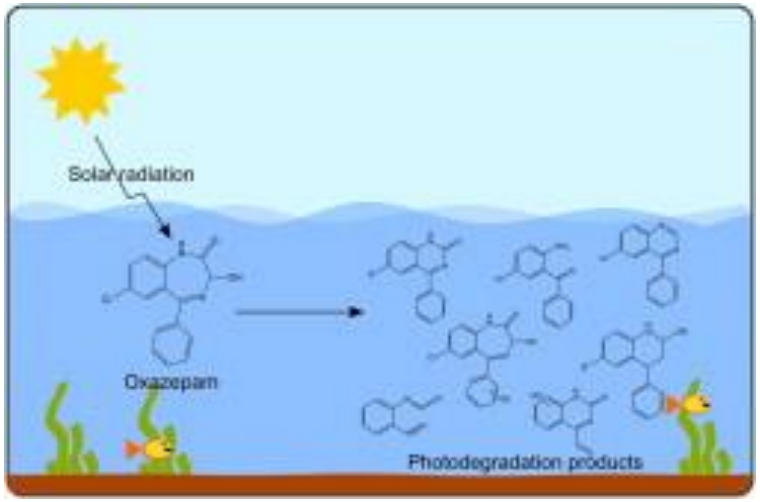
Φωτολυτικές αποικοδομήσεις φαρμάκων

Περιπτώσεις:

-Φωτόλυση του **ύδατος** (υδατικά διαλύματα)

Το ύδωρ απορροφώντας την ακτινοβολία υφίσταται ομολυτική σχάση του μορίου στο δεσμό οξυγόνου-υδρογόνου, με αποτέλεσμα να παράγονται άτομα Η και ρίζες ΟΗ

$H_2O + hv \longrightarrow H^{\cdot} + HO^{\cdot}$



-Φωτόλυση των **αλκοολών** σε υδατικά διαλύματα

Σε ακτινοβολούμενο μείγμα ύδατος-αλκοόλης, τα φωτολυτικά αποτελέσματα τα υφίσταται, πρακτικά, μόνο η περιεχόμενη ποσότητα αλκοόλης.
Έστω π.χ. διάλυμα CH_3OH σε νερό, συγκέντρωσης 5 x 10^{-3} Μ. Αν ακτινοβοληθεί με ακτινοβολία 1849 Å, η αλκοόλη αποσυντίθεται απορροφώντας το 99% της παρεχόμενης ακτινοβολίας.
Η φωτοχημική αποικοδόμηση των αλκοολών μοιάζει με τις φωτοεπαγωγικές ομολύσεις του ύδατος

Μετά από σύντομη ακτινοβόληση της **αιθανόλης**, μπορούν εύκολα να προσδιοριτούν οι ρίζες $\mathbf{CH_3CH_2O}\cdot$, $\mathbf{CH_3CH_2}\cdot$ και $\mathbf{CH_3C}\cdot\mathbf{HOH}$.

Φωτοδραστικότητα χαρακτηριστικών ομάδων

Χαρακτηριστικά φωτοδραστικότητας εισάγουν οι ακόλουθες χαρακτηριστικές ομάδες:

-Η **ομάδα του καρβονυλίου**. Συμπεριφέρεται ως ηλεκτρονιόφιλη ρίζα στη ηπ* διεγερμένη κατάσταση

-Οι **αρωματικές νιτροομάδες**, συμπεριφέρονται επίσης ως ρίζες και υφίστανται ενδομοριακή απόσπαση Η και μετατροπή σε νιτρώδη εστέρα

-Η ομάδα του **Ν-οξειδίου**.

-Ο **ολεφινικός δεσμός** είναι ευαίσθητος σε Ε/Ζ ισομερείωση και οξείδωση

Φωτοδραστικότητα χαρακτηριστικών ομάδων

-Τα **αρυλοαλογονίδια** είναι ευαίσθητα σε ομολυτική ή ετερολυτική σχάση-αποχλωρίωση

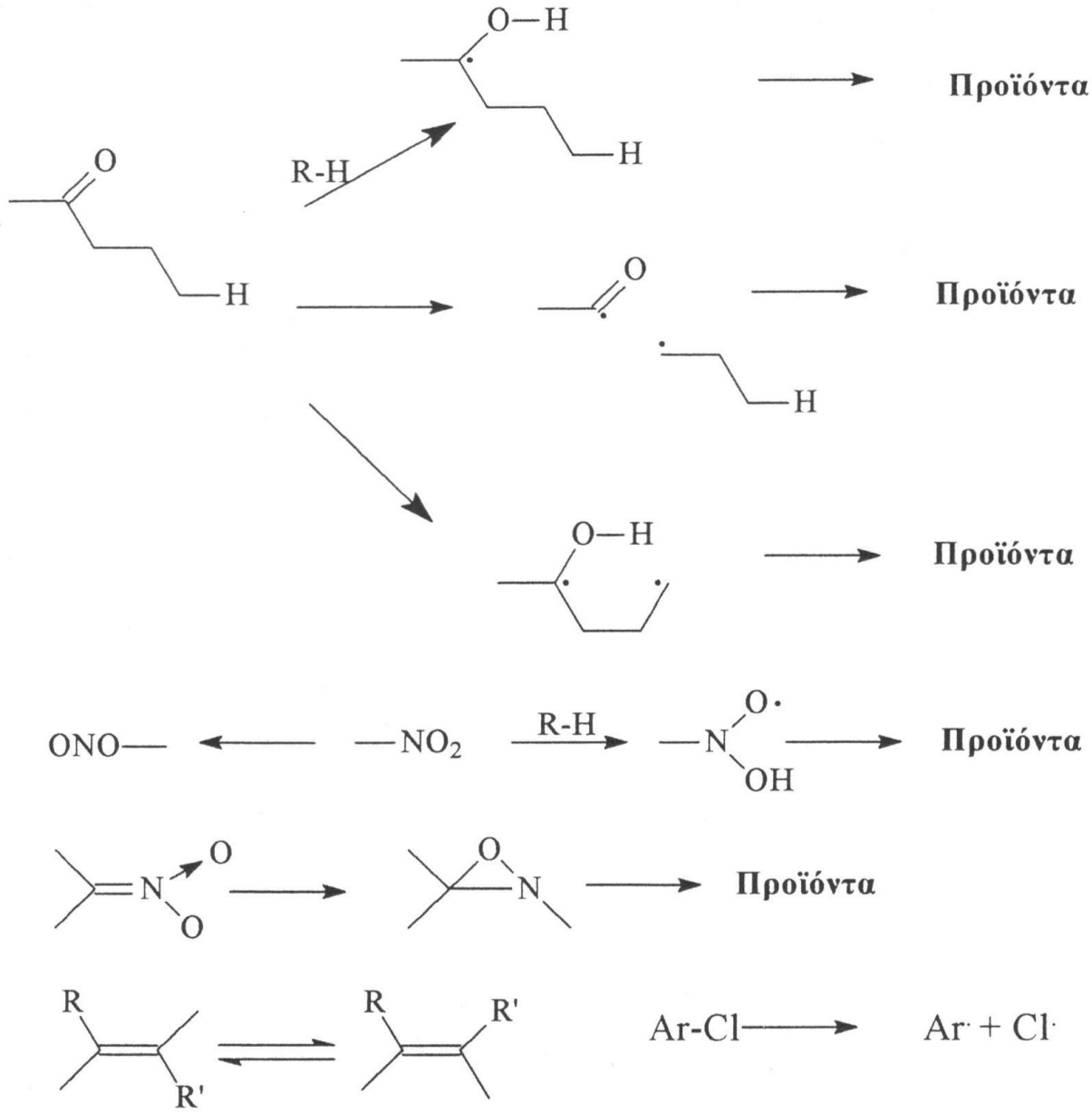
-Μόρια με **ασθενή δεσμό C-H**, όπως σε παράγωγα βενζολίου ή σε α-θέση προς αμινικό Ν.

-**Σουλφίδια**

-**Αλκένια**

-**Πολυένια**

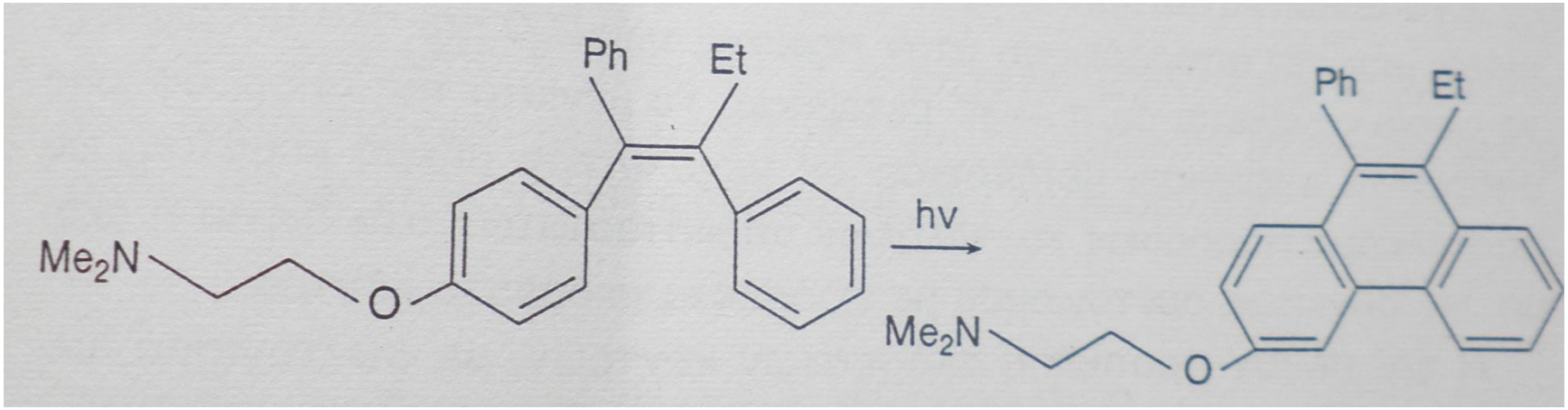
-**Φαινόλες**


O—H
Προϊόντα
O
R-H
H
O
Προϊόντα
H
O—H
Προϊόντα
ONO—
—NO2
R-H
O·
—N
OH
Προϊόντα
O
N
O
O
N
Προϊόντα
R
R'
R
R'
Ar-Cl
Ar· + Cl·

-Φωτοκύκλωση **συνθετικών οιστρογόνων**

Ταμοξιφαίνη

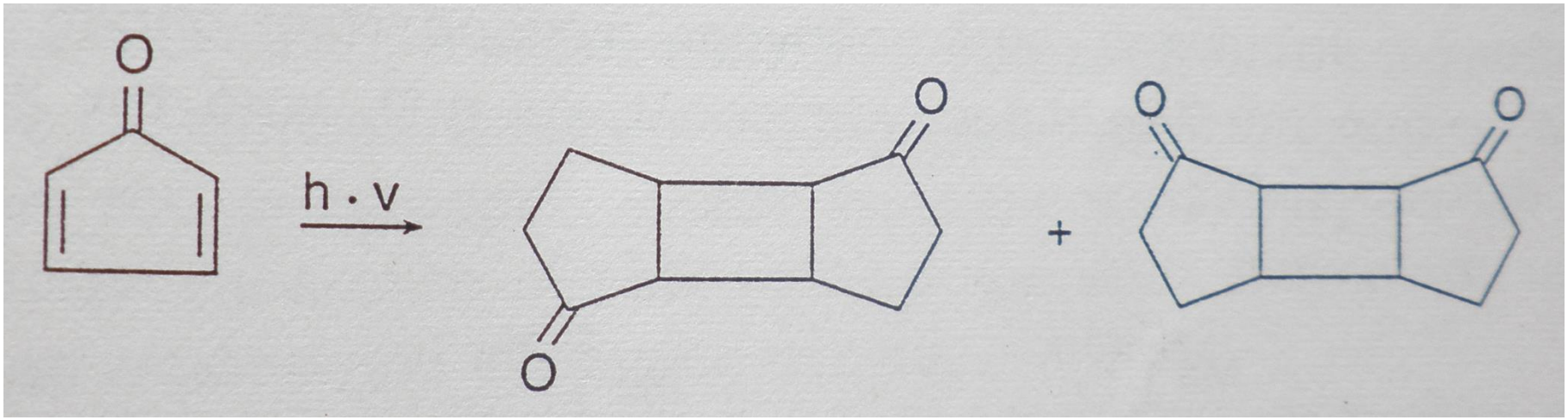
Είναι μη στεροειδές φάρμακο τριφαινυλινικής δομής, που εμφανίζει σύνθετο φάσμα αντι-οιστρογονικών και οιστρογονικών φαρμακολογικών επιδράσεων στους διάφορους ιστούς.
Με την επίδραση του φωτός σχηματίζει φαινανθρένιο



-Φωτοδιμεριώσεις **υποκατεστημένων αλκενίων**

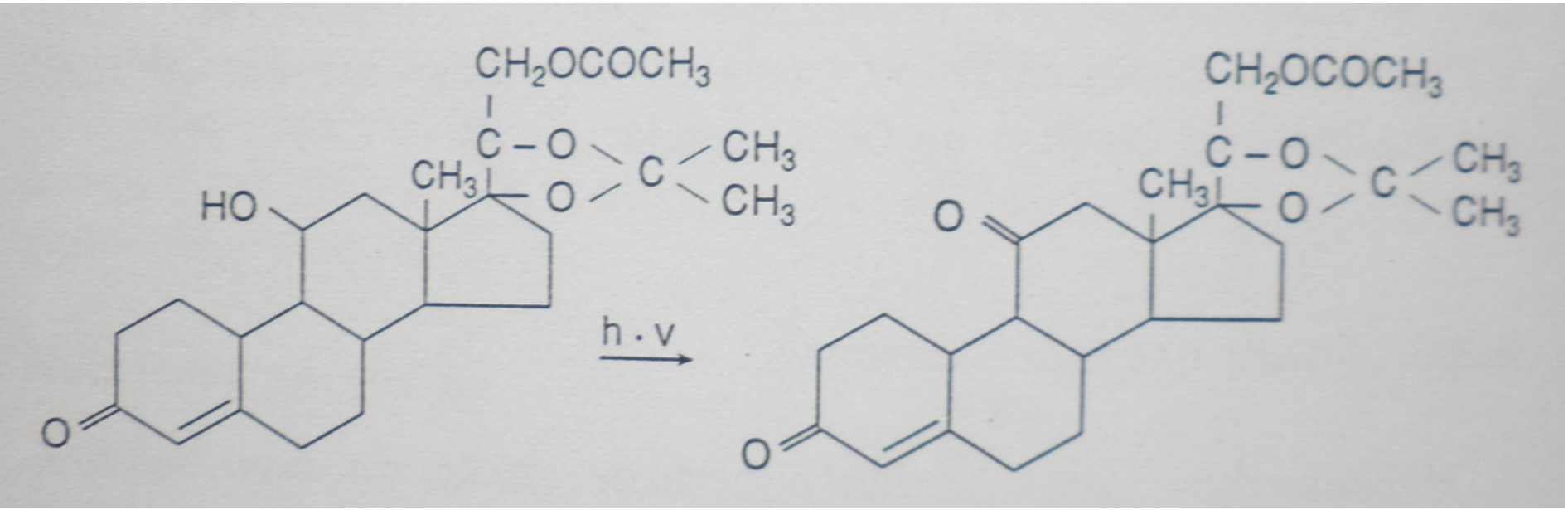
Κυκλοπεντανόνη

Πρόκειται για αντιδράσεις συμπύκνωσης



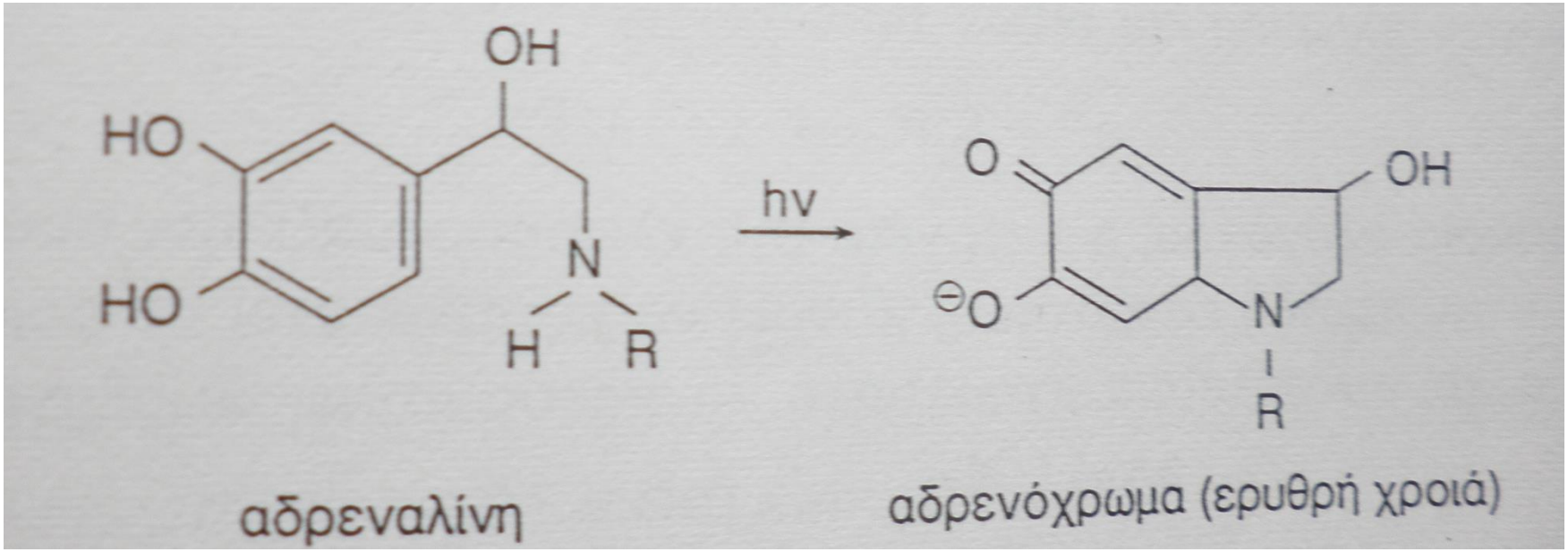
-Φωτοοξειδώσεις **στεροειδών**

Όσα στεροειδή περιέχουν υδροξυλομάδα στην 11-θέση, μετατρέπονται στις αντίστοιχες 11-όνες.
Όταν η υδροξυλομάδα βρίσκεται στην 21-θέση, το μόριο δεν υφίσταται παρόμοια μετατροπή



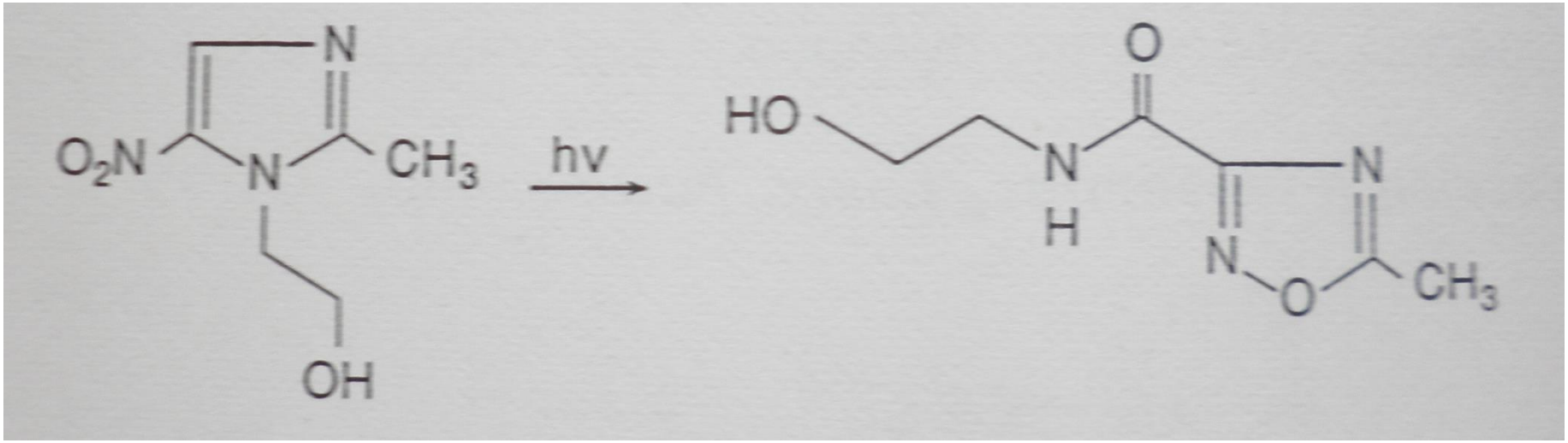
-Κατεχολαμίνες (αδρεναλίνη)

Όταν διάλυμα αδρεναλίνης δέχεται υπεριώδη ακτινοβολία, παρουσία οξυγόνου, παρατηρείται μείωση της δράσης του και εμφάνιση καστανόχρονης χροιάς.
Σε ουδέτερο pH, η αδρεναλίνη μετατρέπεται σε αδρενόχρωμα, μετά από αντίδραση φωτοοξείδωσης και στη συνέχεια πολυμερίζεται σε μελανίνη

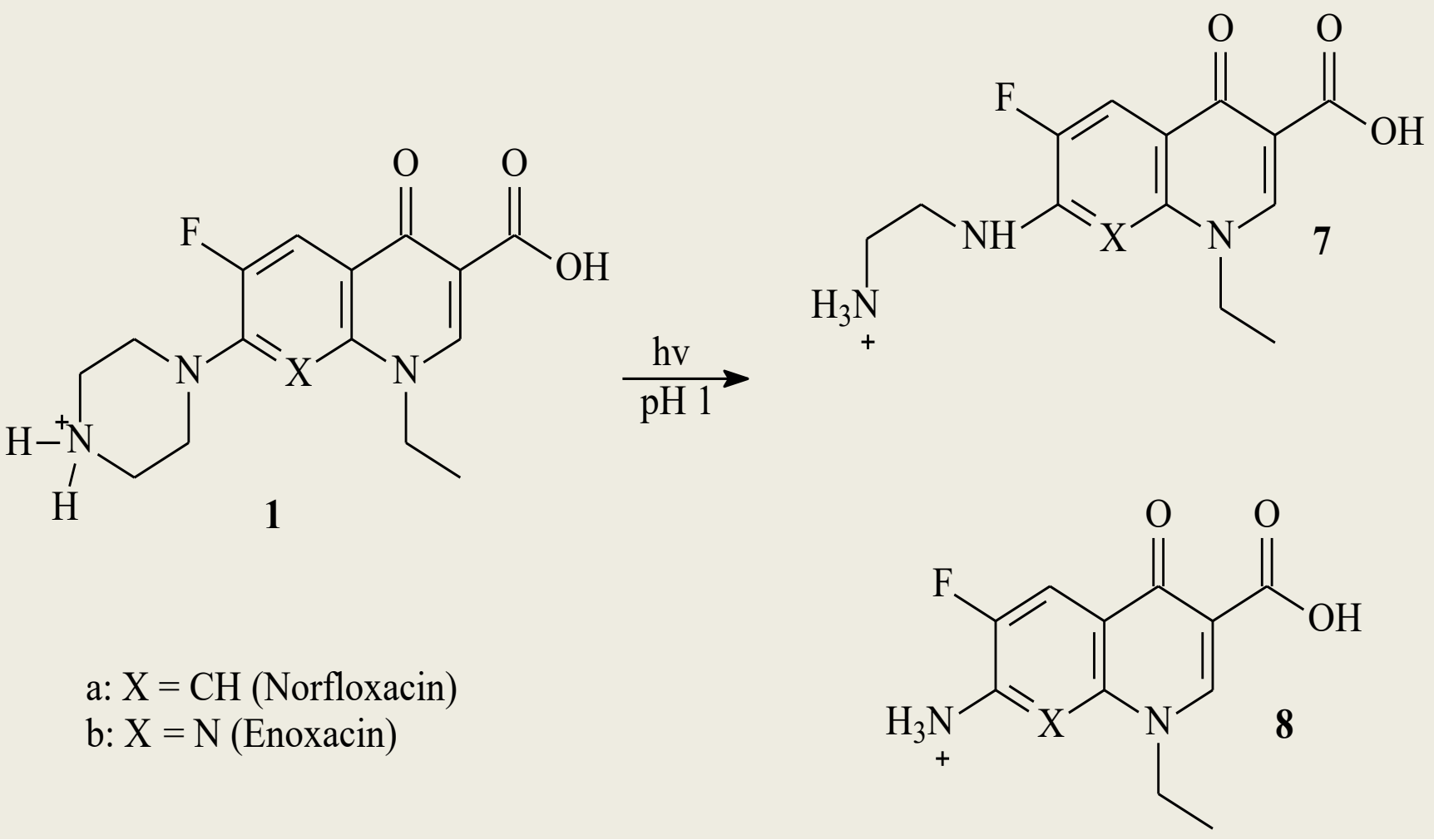


-Μετρονιδαζόλη

Η φωτοχημική μετατροπή του αντιμικροβιακού παράγοντα λαμβάνει χώρα σχεδόν ακαριαία. Τα υδατικά διαλύματα της μετρονιδαζόλης κιτρινίζουν μόλις έρθουν στο φως της ημέρας.



-Φθοριοκινολόνες

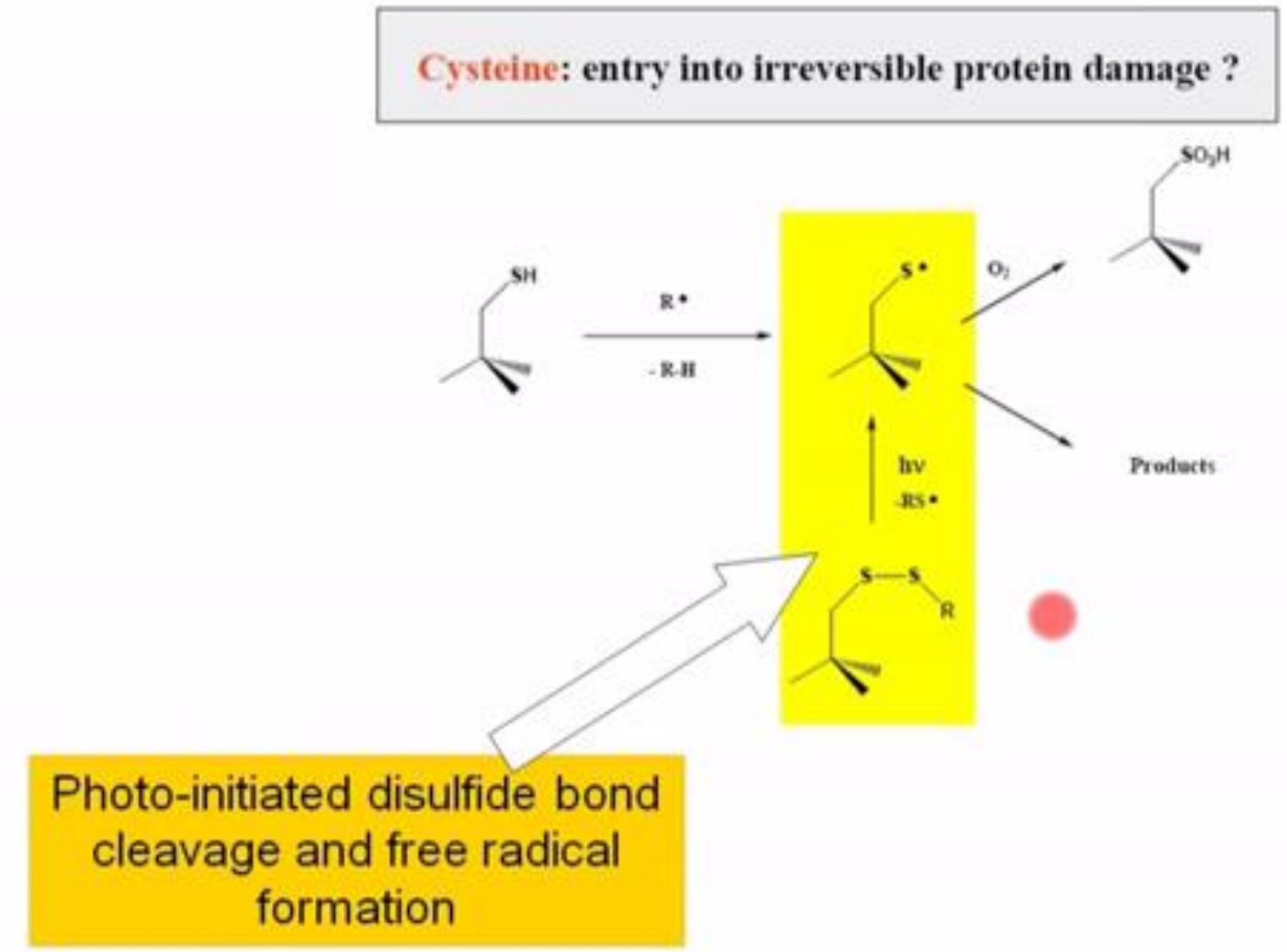


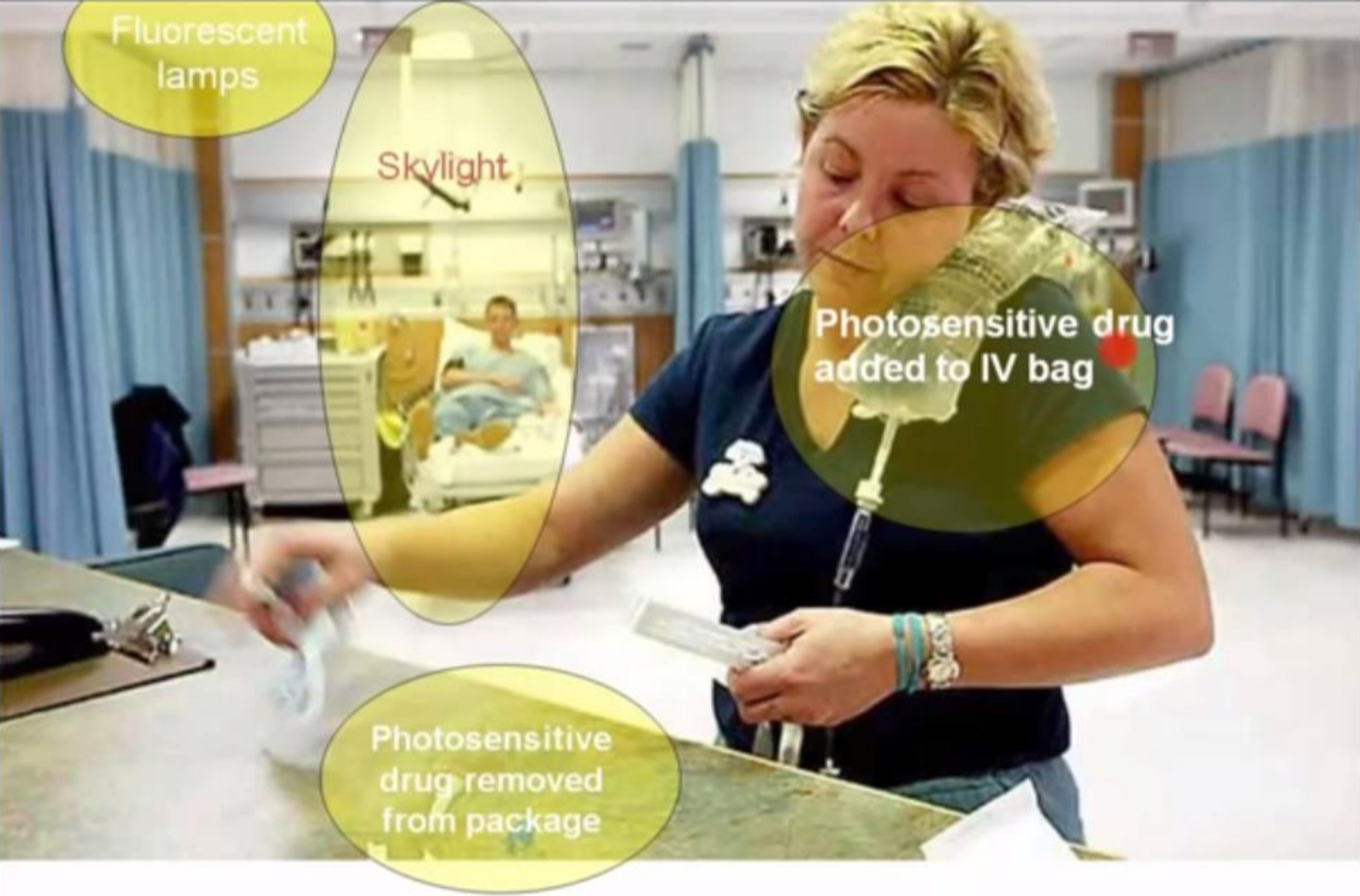
Αποικοδόμηση πρωτεϊνών

Φυσική:
-Άνοιγμα των αλυσίδων
-Συσσωμάτωση (ψύξη-απόψυξη & stress test)
-Προσρόφηση και καθίζηση

Χημική:
-Οξείδωση
-Απαμίνωση
-Υδρόλυση

Φωτόλυση πρωτεϊνών





Photodegradation: *manufacturing, storage, transport, adminstration*

PACK PHARMACEUTICALS, LLC

NDC 16571-130-11

Ofloxacin
Ophthalmic Solution USP

Rx Only **0.3%** **10 mL**

Lot:

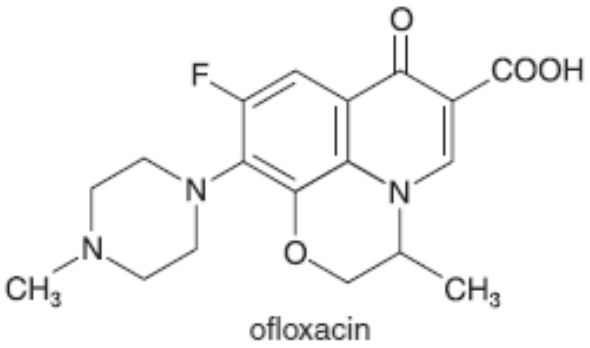
Exp.:

Active: Ofloxacin USP 0.3%
Preservative: Benzalkonium Chloride (0.005%)
Usual Dosage: See package insert.
FOR TOPICAL OPHTHALMIC USE ONLY
~~Retain in carton until~~ contents are used.
Protect from light.

Mfg. Lic. No. 1032
Distributed by: PACK Pharmaceuticals, LLC Buffalo Grove, IL 60089
Manufactured by: FDC Limited
At: B-8, M.I.D.C., Waluj
Dist. Aurangabad 431 136, India

W10WL001AESPP

N 3 16571 13011 5



ofloxacin

NDC 23155-195-01

NIFEdipine Capsules USP

20 mg

100 Capsules **Rx only**

Heritage

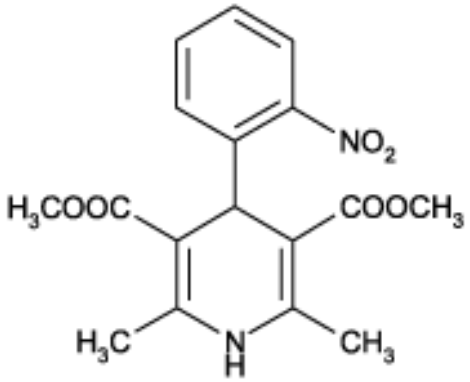
Each capsule contains 20 mg nifedipine.
Store at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F). [See USP Controlled Room Temperature].
DO NOT PERMIT TO FREEZE.
Dispense in a tight, light-resistant container as defined in the USP.
Protect capsules from light at all times.
DOSAGE AND USE: See accompanying prescribing information.
PROTECT FROM MOISTURE AND HUMIDITY.
Replace cap tightly after each opening.
Manufactured for:
Heritage Pharmaceuticals Inc.
Eatontown, NJ 07724
1.866.901.DRUG (3784)
MF# 0330-02
Rev. 09/13

Lot No. :

Exp. Date :

Non Varnished Area
Size : 38 x 16 mm

N 3 9 23155-195-01



Αλλοιώσεις από το φως σε Φ/Τ μορφή

Εκτός από τις αλλοιώσεις του δραστικού συστατικού, είναι δυνατόν η φωτεινή ακτινοβολία να επηρεάσει το **τελικό προϊόν** ή τα **υλικά συσκευασίας**.

-Αποχρωματισμός

-Κιτρίνισμα

Η φωτοδιάσπαση πέραν της αναμενόμενης απώλειας δραστικότητας μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών

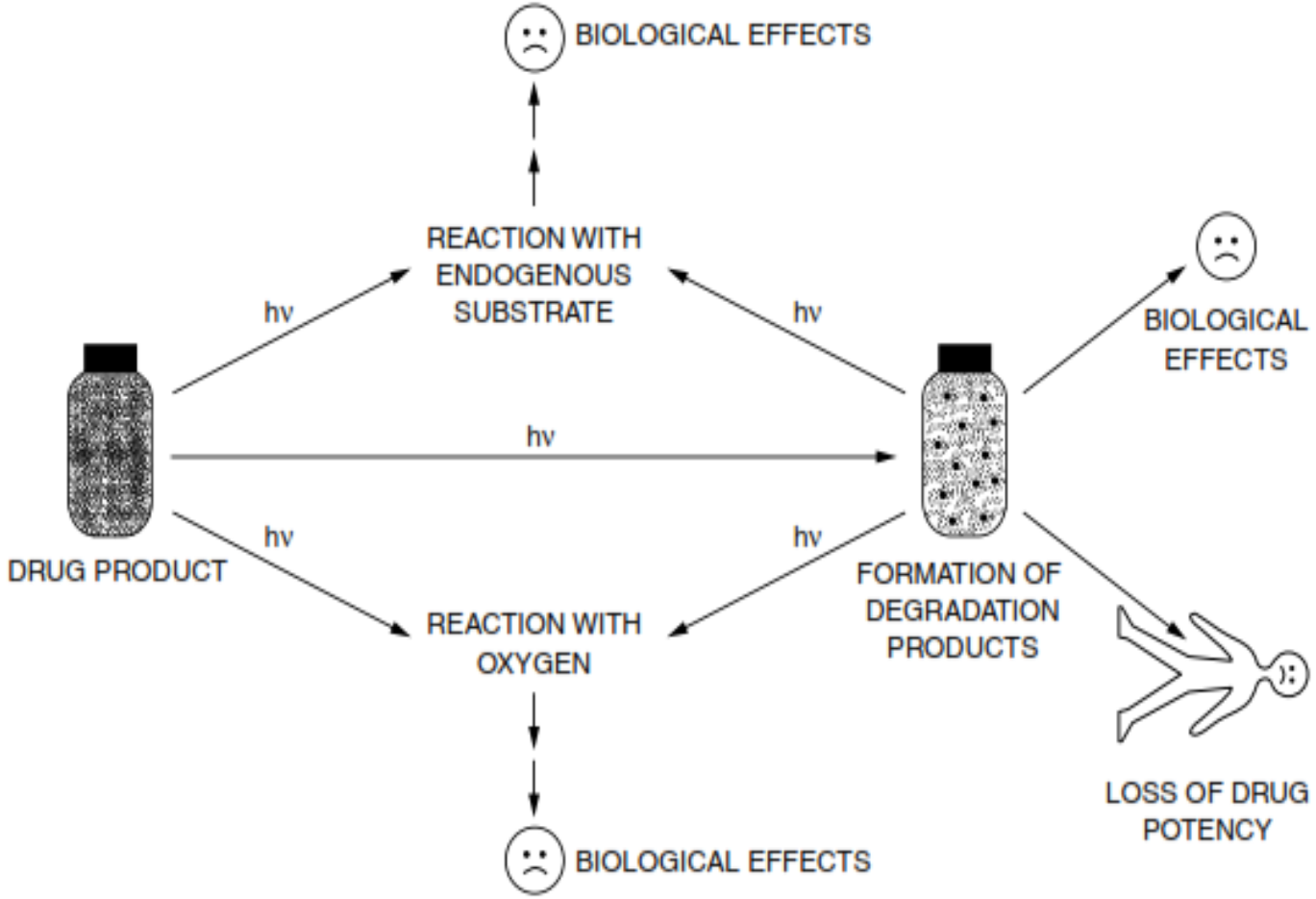
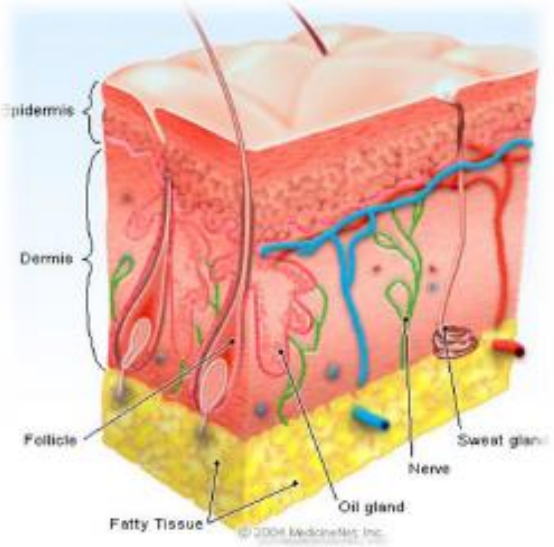


Figure 1.1 Possible consequences of drug photoinstability.

Ακτινοβολία

Επιδερμίδα

Τριχοειδή



Φάρμακα που κυκλοφορούν στο πλάσμα → φωτοδιασπάσεις

Φωτοτοξικότητα
Πρόκληση βλάβης στα κύτταρα από φάρμακο που βρίσκεται σε διεγερμένη κατάσταση

- **Σχηματισμός ελευθέρων ριζών**
- **Οξυγόνο τριπλής κατάστασης**
- **Μεταφορά e- → σχηματισμός υπεροξειδίων**

Φωτοαλλεργία
Φάρμακα στη διεγερμένη κατάσταση → αντίδραση με το DNA ή πρωτεΐνες
→ Σχηματισμός αντιγόνου
→ αντίδραση με ανοσοποιητικό μηχανισμό → αλλεργία

Ανεπιθύμητες ενέργειες από φωτολυόμενα φάρμακα (από το δέρμα)

1. **Σύνδρομο υπερευαισθησίας** (π.χ. Φαινυτοϊνη, καρβαμαζεπίνη, σουλφοναμίδια κτλ).
2. **Σύνδρομο Stevens-Johnson** που έχει να κάνει με επιδερμικές νεκρολύσεις (π.χ. Σουλφοναμίδια, βαρβιτουρικά, κτλ).
3. **Αγγειίτιδα μικρών αγγείων** (π.χ. Αλλοπουρινόλη κτλ)
4. **Ορονοσία**, δηλαδή μία παθολογική ανοσολογική αντίδραση (π.χ. Β-λακταμικά αντιβιοτικά)

Αδυναμία πρόγνωσης χρόνου ζωής με ακρίβεια και ασφάλεια.
Αδυναμία μελέτης φωτοσταθερότητας
Έλλειψη επαναληψιμότητας

-Η ηλιακή ακτινοβολία σε κάθε μήκος κύματος εμφανίζει διαφορετική ένταση.

-Το ενεργειακό διάγραμμα της μεταβολής ισχύος της ακτινοβολίας σε συνάρτηση με το μήκος κύματος της ακτινοβολίας καλείται:

Φασματική κατανομή της ακτινοβολίας.

-Η ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ της φασματικής κατανομής της ηλιακής ακτινοβολίας δεν ήταν δυνατή.

Αδυναμία πρόγνωσης χρόνου ζωής με ασφαλή τρόπο Έλλειψη επαναληψιμότητας

Η ένταση και η φασματική κατανομή της ηλιακής ακτινοβολίας παρουσιάζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά σύμφωνα με

- την εποχή,
- τη νέφωση
- την καθαρότητα της ατμόσφαιρας,
- τη θέση του ήλιου
- τη γεωγραφική περιοχή

με συνέπεια να επηρεάζουν :

- την ταχύτητα των Φωτοεπαγόμενων αποικοδομήσεων
- και τα προϊόντα διάσπασης που προκύπτουν

Προσομοίωση ηλιακής ακτινοβολίας
από λυχνία τόξου αερίου Ξένου

Η Ακτινοβολία

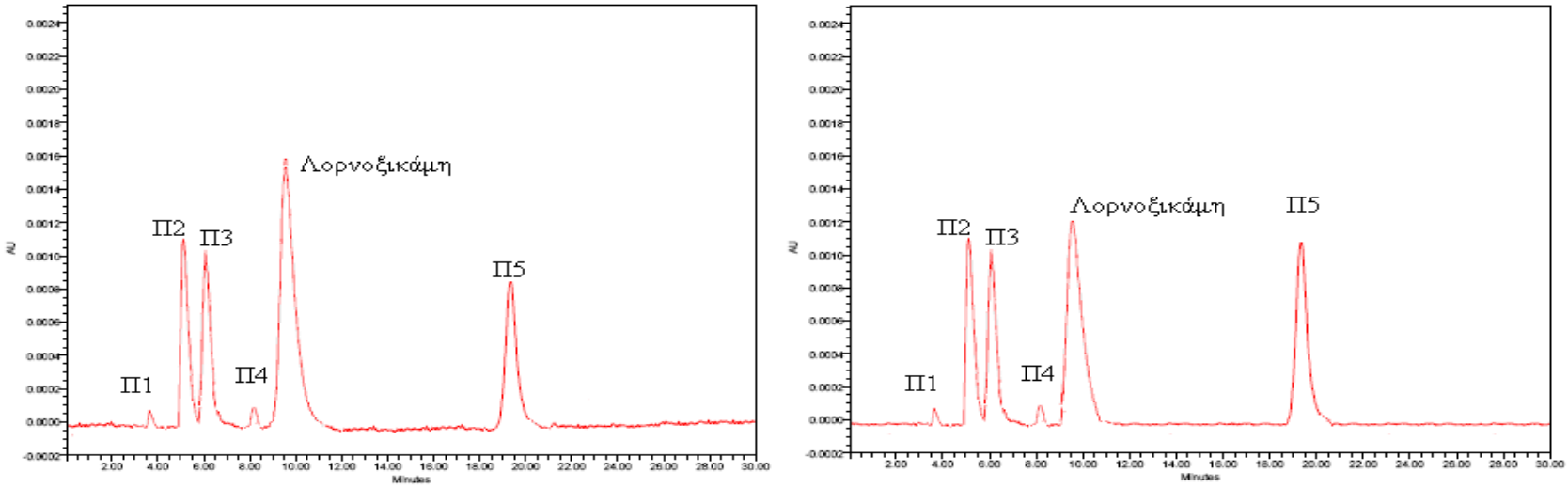
- καλύπτει όλο το φάσμα μηκών κύματος που περιέχει η ηλιακή ακτινοβολία
- έχει επαναλήψιμη και σταθερή φασματική κατανομή
- εμφανίζει σταθερότητα στην ένταση της ακτινοβολίας
- είναι γνωστή και ελεγχόμενη η ποσότητα της υπέρυθρης ακτινοβολίας που εκπέμπεται (υπερθέρμανση του δείγματος)

Ακτινομετρικός έλεγχος –
διασφάλιση της επαναληψιμότητας

Ακτινομετρικός έλεγχος

- Σκοπός της χρήσης ακτινομετρικών διαλυμάτων είναι ο έλεγχος της έντασης της εκάστοτε παρεχόμενης ακτινοβολίας. Γίνεται με ειδικές πρότυπες ουσίες (Χημικά ακτινομετρικά συστήματα)
- **Ιδιότητες ιδανικού ακτινομετρικού**
  - Θερμικά σταθερή ουσία
  - Εύκολα επαναλήψημη η τιμή της κβαντικής απόδοσης και ακριβώς γνωστή για μεγάλο αριθμό μηκών κύματος
  - Αναλυτική μέθοδος απλή και μη χρονοβόρα
  - Ουσία εμπορικά διαθέσιμη σε λογικό κόστος
  - Υψηλή ευαισθησία του συστήματος

Μελέτη φωτοσταθερότητας λορνοξικάμης



Μετά από φωτοχημική ενεργοποίηση για 15 λεπτά (αριστερά) και για χρόνο αποθήκευσης (24 h, δεξιά) των δειγμάτων ***απουσία φωτός****:*

- *οι* ***αντιδράσεις συνεχίζονται*** *και μετά την επίδραση της ακτινοβολίας*
- *παρατηρούνται τα ίδια προϊόντα διάσπασης.*

- Τρόποι **φωτοπροστασίας** φαρμάκων

1)Επιλογή κατάλληλου περιέκτη.

Οι γυάλινοι δεν επιτρέπουν σε ένα μεγάλο μέρος των ακτίνων να εισέλθει (ειδικοί γυάλινοι πειριέκτες χρώματος πράσινου ή καστανού)

Οι πλαστικοί περιέκτες προφυλάσσουν το περιεχόμενο από το φως. Υπάρχει όμως η περίπτωση να εμφανίζουν το μειονέκτημα της διαπερατότητας του οξυγόνου της ατμόσφαιρας ή της επίδρασης στα περιεχόμενα μόρια.

2) Ετικέτες που καλύπτουν την εξωτερική επιφάνεια του περιέκτη

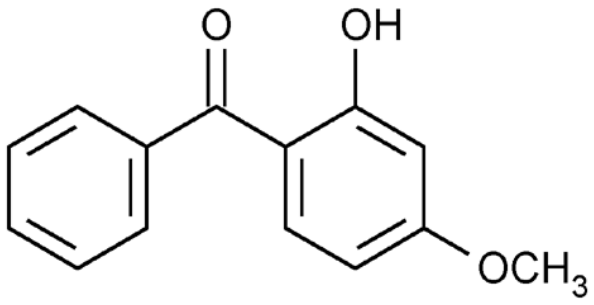
- Τρόποι **φωτοπροστασίας** φαρμάκων

3) Επικάλυψη περιεκτών ή προσθήκη εντός των περιεκτών ενώσεων που απορροφούν υπεριώδη ακτινοβολία.

Π.χ. οξυβενζόνη

Προστίθεται σε δισκία (επικαλυμμένα δισκία) ως έκδοχο

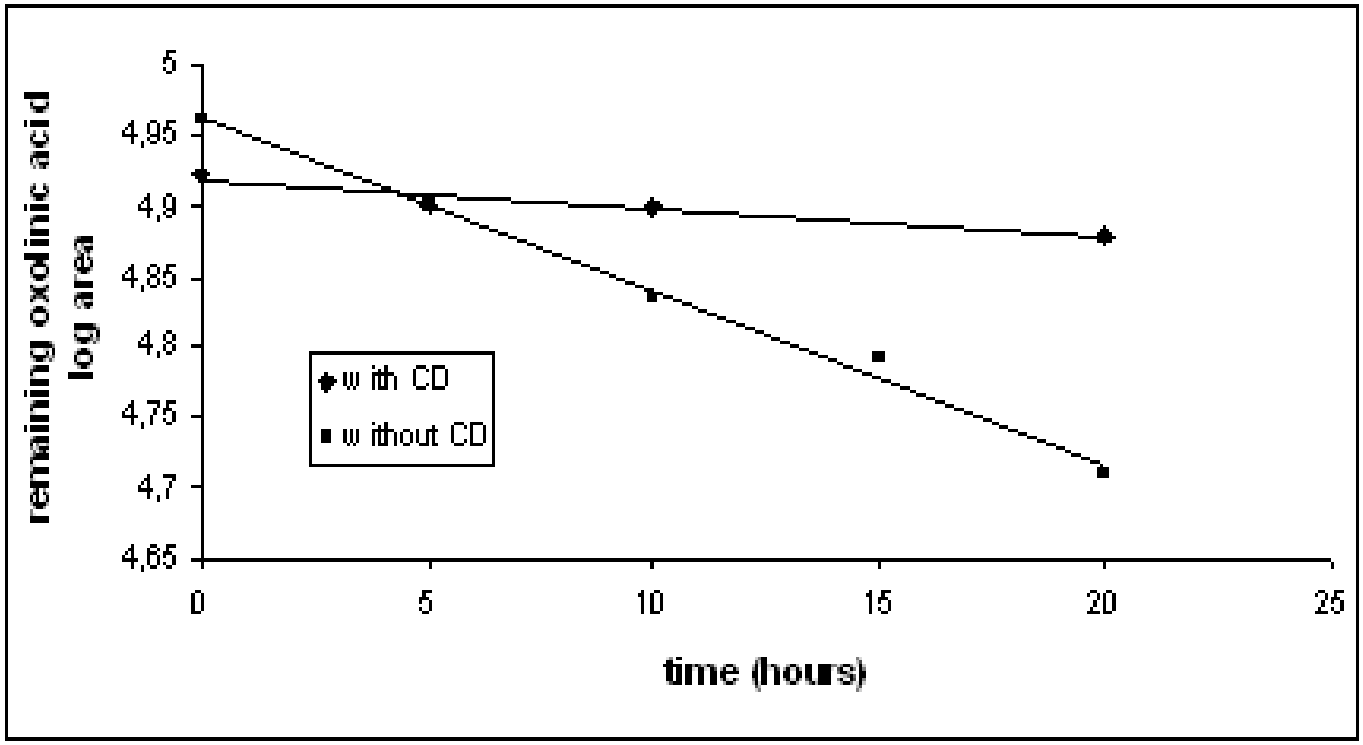
Εκτεταμένο συζυγιακό σύστημα που απορροφά υπεριώδη ακτινοβολία



4) Συμπλοκοποίηση με κυκλοδεξτρίνες

5) Φωτοπροστασία κατά τη διάρκεια της χορήγησης

Σταθεροποίηση οξολινικού οξέως σε σύμπλοκα κυκλοδεξτρίνης 1:1



Πρέπει να λαμβάνονται ειδικά μέτρα προστασίας σε όλα τα στάδια διακίνησης του φαρμάκου (ιδιαίτερα για τα παρεντερικά διαλύματα):

-Παραγωγή πρώτων υλών

-Παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων

-Αποθήκευσή τους

-Λήψη φαρμάκων

Η γνώση του μηχανισμού σχηματισμού των προϊόντων φωτοαποικοδόμησης είναι πολύ σημαντική

Υπάρχει περίπτωση η φωτοενεργοποίηση να είναι επιθυμητή;

ΝΑΙ, στις περιπτώσεις των φωτοενεργοποιούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων, δηλαδή σκευασμάτων που με την επίδραση ακτινοβολίας αρχίζει η **ελεγχόμενη απελευθέρωση του δραστικού συστατικού** ή/και η **φωτοενεργοποίηση της δραστικής ουσίας** (π.χ. Θεραπεία καρκίνου ή ψωρίασης).

Φωτοευαίσθητες υδρογέλες

Φωτοευαίσθητες μικροκάψουλες

Φωτοευαίσθητα λιποσώματα