Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXXXVIII, knj. 25.

Rezaković, Džemal

1991

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/3bff7ae5-1a58-4336-9010-7be80dd2e58a

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI
BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXXXVIII

Odjeljenje medicinskih nauka
Knjiga 25

Redakcioni odbor
Jela Grujić-Vasić, Džemal Rezaković,
Dragomir Stanković

Urednik
Džemal Rezaković,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

UDC 615/.617:502(082) YU ISSN 0350-0071

SARAJEVO 1991

ADITIVI U LIJEKOVIMA I KVALITET LIJEKOVA

BILJANA IVKOVIĆ
Institut za farmakologiju i toksikologiju Farmaceutskog fakulteta, Sarajevo

UDC 615.01

Apstrakt. Farmaceutski pripravci,a naročito oni koji sadrže vodu, podložni su uticaju različitih faktora sredine kao što su kiseonik, svjetlost, vlaga, povišena temperatura, razvoj mikroorganizama i sl.

Da bi se spriječio razvoj i rast mikroorganizama te razgradnja farmaceutskog preparata, dodaju se odgovarajući konzervansi i antioksidansi čije su osobine i eventualna neželjena dejstva prikazni u ovom radu.

Treću grupu aditiva opisanu u radu predstavljaju supstance za bojenje ljekovitih preparata Data je njihova podjela i osvrt na funkciju i potencijalne toksične efekte.

Ključne riječi: konzervansi, antioksidansi, boje za lijekove.

Pri oblikovanju lijekova dodaje se niz neaktivnih tvari kojima se postiže odgovarajući oblik ili utiče na osobine pripravka. Supstance koje se upotrebljavaju kao pomoćne tvari (aditivi) uz tačno definisane fizičke i hemijske osobine, te uticaj na oslobađanje i resorpciju lijeka, moraju ispunjavati opšte uslove, kao što su terapijska indiferentnost i dobra podnošljivost.

Poznavanje osobina pomoćnih materija i uloge koju imaju u ljekovitim oblicima od velikog je značaja za procjenu biološke raspoloživosti, tj. terapijske efikasnosti preparata.

1. KONZERVANSI

Konzervansi su antimikrobni agensi koji se dodaju farmaceutskim pripravcima da bi se spriječio rast ili razvoj mokroorganizama ili izazvalo njihovo trajno oštećenje. Trebalo bi da konzervansi pri niskim koncentracijama imaju brz efekat protiv širokog spektra patogenih mikroorganizama.

Izbor odgovarajućeg konzervansa zavisi od pH-vrijednosti, kompatibilnosti sa ostalim sastojcima, doze i frekvencije davanja lijeka itd. Najbolje je primjeniti odgovarajuće kombinacije konzervansā, ali pri tome treba voditi računa o međusobnim inkompatibilnostima koje najčešće daju kvarterni amonijski spojevi.

Općenito vrijedi da se u neutralnom i kiselom području primjenjuju konzervansi protiv bakterija i gljivica, a u alkalnom uglavnom oni protiv bakterija.

Pri izboru konzervansa mora se računati sa gubicima usljed fizičkih i hemijskih reakcija s drugim pomoćnim tvarima. Zato ih često treba predozirati. Mnoge anorganske i organske pomoćne materije adsorbuju na svoju površinu veliki broj konzervansa. I dok neorganske materije vežu uglavnom fenilživa spojeve, organske imaju afinitet za skoro sve konzervanse.

Tabela 1. KONZERVANSI

Grupa	Konzervans	Uobičajene konc. (%)	Optimalno pH-područje
Fenoli i derivati fenola	Fenol	0,3—0,5	3—9
	Krezol	0,2—0,4	3—8
	Hlorkrezol	0.05—0,1	
	Metilparaben	0,1—0,2	
	Propilparaben	0,03—0,08	
Alifatski i aromatski alkoholi	Hlorbutanol	0,3—0,5	3—4,5
	Benzilalkohol	1—2	3—4
	Hlorbenzilalkohol	0,1—0,3	
	Dihlorbenzilalkohol	0,01—0,1	
	Feniletilalkohol	0,7—1,5	3—4,5
	Fenilpropilalkohol	0,1—0,3	
Karboksilne kiseline	Benzojeva kiselina i natrij-benzoat	0,1—0,2	4
	Sorbinska kiselina i njene soli	0,1—0,15	5
Organski spojevi žive	Fenilživa (II) — acetat	0,002—0,02	
	— borat		
	— nitrat		7—10
	Tiomersal	0,001—0,015	3—8
Kvarterni amonijski spojevi	Benzalkonij — hlorid		4,5—10
	Centrimonij — bromid		
	Alkonij — bromid		

1.1. Fenoli i derivati fenola

Učinak ove grupe konzervansa temelji se na prisustvu slobodne fenolske grupe. Alkiliranjem i halogeniranjem fenola povećava se učinak, a smanjuje toksičnost.

U visokim koncentracijama fenoli djeluju kao plazmatski otrovi. Zbog intenzivnog mirisa i okusa mogu se primjenjivati samo ograničeno, tj. samo za parenteralne pripravke, serume i vakcine. Pri tome treba voditi računa o različitim inkompatibilnostima (kamfor, mentol, pirogalol, rezorcinol, salol, timol).

Estri para-hidroksi benzojeve kiseline se smatraju gotovo univerzalnim konzervansima. Oni međutim nisu pouzdani u uobičajenim koncentracijama, a pri dužoj primjeni mogu izazvati kontaktne ekce-

me i senzibilizirajuće učinke, pa se mogu primjenjivati za konzerviranje očnih pripravaka.

Inkompatibilni su uglavnom sa alkalijama, solima željeza, neionogenim tenzidima i sl.

1.2. Alifatski i aromatski alkoholi

Djelovanje ove grupe konzervansa je uslovljeno prisustvom hidroksilne grupe. Primjenjuju se dosta široke: peroralno, kutano, oftalmološki i parenteralno.

U koncentracijama većim od dozvoljenih nadražuju sluzokožu, što treba imati u vidu pri konzerviranju očnih preparata. Inkompatibilni su sa alkalno i kiselo reagujućim supstancama i tenzidima.

1.3. Karboksilne kiseline

Spektar djelovanja karboksilnih kiselina je ograničen uglavnom na gljivice i plijesni, ali imaju prednost što su bez mirisa i okusa i fiziološki dobro podnošljive. Najčešće se koriste za konzerviranje preparata za peroralnu i kutanu primjenu.

1.4. Organski spojevi žive

Ovu grupu čine konzervansi visoke aktivnosti koji djeluju već u malim koncentracijama. Primjenjuju se za konzerviranje različitih pripravaka osim preparata za peroralnu primjenu.

Inkompatibilni su sa preparatima koji sadrže sumpor, sa bromi-dima, jodidima i neionogenim tenzidima.

Ovi spojevi mogu imati iritirajuće efekte i dovesti do eritema i osipa 6—12 sati nakon upotrebe. Ponekad može doći do keratopatije i stvaranja jetrogenih depozita žive u staklastom tijelu oka nakon dugogodišnje primene kapi za oči koje sadrže ove spojeve.

Tiomersal može izazivati hiperreaktivnost i alergijski konjunktivititis. Smatra se ototoksičnim.

1.5. Kvarterni amonijski spojevi

Aktivnost ovih spojeva zasnovana je na prisustvu hidrofilnog kationa koji posjeduje jednu ili više alkilnih grupa.

Upotrebljavaju se za parenteralne pripravke, te preparate koji se apliciraju na kožu i sluznicu. Imaju širok spektar djelovanja. Iako ne iritiraju kožu, ponekad se javlja hipersenzitivnost i kontaktni dermatitis (3, 7, 8).

2. ANTIOKSIDANSI

Antioksidansi se dodaju kao oksidacijska zaštita ljekovitih pripravaka jer sprečavaju ili odgađaju oksidativni raspad ljekovite supstance.

Djelovanje antioksidanasa nije potpuno razjašnjeno mada je uslovljeno nižim redoks potencijalom tih supstanci od onog koji posjeduje supstanca koju treba zaštititi. Selekcija se može napraviti teoretski na bazi razlike redoks potencijala između ljekovite supstance i antioksidansa (4).

Dijele se na antioksidanse za vodene i nevodene sisteme. Prva grupa spojeva u kiseloj sredini prelazi u sumporastu kiselinu koja predstavlja aktivnu komponentu. Zbog neprijatnog mirisa i okusa nepogodni su za stabilizaciju peroralnih i kutanih ljekovitih oblika. Najčešće se upotrebljava askorbinska kiselina koja ima veoma dobru fiziološku podnošljivost i ugodan miris, pa je pogodna za stabilizaciju peroralnih preparata. U kombinaciji sa spojevima koji imaju primarnu amino grupu može formirati obojene Šifove baze, pa o tome treba voditi računa (7). Antioksidansi za nevodene sisteme su prije svega različiti prirodni spojevi. Najvažniji je tokoferol koji je fiziološki bez zamjerki. Alkilgalati mogu izazvati alergijsku kožnu reakciju (3, 7, 8).

Tabela 2. ANTIOKSIDANSI

Grupa	Antioksidans	Uobičajena konc. (%)	Rastvorljivost
za vodene sisteme	Natrij-sulfit	0,05—0,2	dobra u glicerolu
	Kalij-sulfit	0,05—0,2	slaba u etanolu
	Natrij-hidrogensulfit	0,01—0,2	dobra u glicerolu
	Kalij-hidrogensulfit	0,01—0,2	slaba u etanolu
	Natrij-pirosulfit	0,01—0,2	
	Kalij-pirosulfit	0,03—0,2	dobra u vodi i etanolu
	Cistein	0,01—0,1	dobra u vodi i etanolu
	Askorbinska kiselina	0,01—0,1	dobra u vodi, slaba u etanolu i glicerolu
za nevodene sisteme	Tokoferol	0,01—0,3	dobra u masnoćama netopiv u vodi
	Askorbilpelmitat	0,01—0,2	dobra u etanolu slaba u vodi i ulju
	Propilgalat	0,001—0,02	dobra u etanolu i propilenglikolu slaba u vodi i ulju
	Butilhidroksianizol	0,001—0,02	dobra u etanolu, propilenglikolu i uljima netopiv u vodi
	Butilhidroksi toluol	0,001—0,02	dobra u etanolu, tečnom parafinu i uljim netopiv u vodi i glicerolu

ANU BiH АНУ БиХ

3. BOJE ZA LJEKOVITE PREPARATE

Često se postavlja pitanje zašto se boje lijekovi i da li je korist koja se dobije bojenjem lijeka veća od rizika. Boja lijeka ne štiti samo pacijenta od zamjene preparata već i od zamjene preparata različitog doziranja. Za farmaceuta u proizvodnji lijekova važno je da prilikom industrijskog punjenja i pakovanja preparata boja štiti od zamjenjivanja.

Tabela 3. PRIRODNE BOJE

Naziv boje	Kolor indeks	ADI — vrijednost (mg/kg tjel. tež.)
Karotini	75 130	0—5
Ksantofili	—	n
Hlorofil	75 810	n
Antocijani	—	0,2,5
Riboflavin	—	n
Karamel	—	0—100
Košenila (Karmin)	75 470	0—5
Biljni ugalj	77 266	n
Kurkumin	75 300	n
Betanin	—	n
Neorganski pigmenti:		
Titan dioksid	77 891	n
Kalcijum karbonat	77 220	—
Željezni oksid i hidroksid	77 489	n
Aluminijum sulfat	—	—
Zlato i srebro	—	—

Tabela 4. VJEŠTAČKE BOJE

Naziv boje	Kolor indeks	ADI — vrijednost
AZO BOJE		
Tartrazin	19 140	0—7,5
Amaranth	16 185	0—0,8
Gelborang S	15 985	0—2,5
Azorubin	14 720	0—4
Brilliantschvarz BN	28 440	0—5
BRIFENILMETANSKE BOJE		
Patentblau V	42 501	0—15
Brilliant Green	42 040	—
INDIGO BOJE		
Indigotin	7 315	n
KSANTENSKE BOJE		
Erytrozin	45 430	0—1,25

ANU BiH АНУ БиХ

Opšte prihvaćen stav o količini boje prisutne u farmaceutskom preparatu je da koncentracija bude dovoljno visoka da se postigne željena nijansu boje, kao i tako mala da spriječi pojavu toksične reakcije. U praksi se spominje podatak da se količina dozvoljene boje kreće od 5—50 g/kg materijala koji se boji (1). Boje koje se mogu koristiti propisane su odredbama i pravilnicima pojedinih zemalja. Međutim, uniformnost u pogledu prihvatanja ili neprihvatanja boja u svijetu je mala.

U našoj zemlji ocjenjivanjem sigurnosti, odnosno odobravanjem boja koje se mogu koristiti za bojenje lijekova bavi se Savezni zavod za standardizaciju u saradnji sa Saveznim komitetom za rad zdravstvo i socijalnu zaštitu.

Ph. Jug. IV (6) ne daje monografije boja, međutim, u opštem dijelu napominje se da se za bojenje farmaceutskih preparata mogu ko- Ovaj pravilnik ne pruža dovoljno informacija o pojedinim bojama koje ristiti boje dozvoljene Pravilnikom za bojenje životnih namirnica (9). je vrlo važno znati kod primjene boja u farmaceutskoj praksi. Zato se u pogledu regulativa koriste strane farmakopeje i pravilnici (liste) koje daju odgovarajuće institucije i stručne komisije u svijetu (»Codex Alimentarius Committee« Svjetske zdravstvene organizacije, »Joint Expert Committee for Food Additives« Evropske zajednice i »Food and Drug Administration« u SAD).

Činjenica da boje mogu uticati na osobine i kvalitet lijekova i da mogu imati toksične efekte ima za posljedicu zahtjeve za strogo regulisanje bojenja lijekova. Opšti toksikološki zahtjevi za boje uključuju nalaze akutne, subhronične i hronične toksičnosti, ispitivanje mutagenosti, kancerogenosti, teratogenosti, embriotoksičnosti i sl. Za mnoge boje na osnovu toksikoloških nalaza određene su količine koje se smiju dnevno uzeti, tzv. ADI-vrijednosti. Ona izražava količinu boje u mg/kg tjelesne težine koja se maksimalno smije uzeti u jednom danu. Kod nekih boja ADI-vrijednost nije limitirana jer se na osnovu dugogodišnjih iskustava pokazalo da ne predstavlja rizik za pacijenta (1).

3.1. Prirodne boje

Prirodne boje se dobivaju iz mineralnih, biljnih i životinjskih izvora. Nestabilne su, pa su zato tehnološki manje značajne. Nakon dugogodišnjih iskustava može se reći da su boje iz ove grupe netoksične, ne posjeduju koncerogene, mutagene i teratogene osobine (3, 1, 5).

3.2. Vještačke boje

Vještačke boje se češće upotrebljavaju od prirodnih jer su stabilnije i toksikološki najbolje ispitane supstance. Mnogobrojne dugotrajne toksikološke studije, završene 1983. god. pod pokroviteljstvom Svjetske zdravstvene organizacije, potvrđuju da boje koje se najčešće upotrebljavaju nisu opasne po čovjekovo zdravlje kada se koriste u navedenim granicama (2).

ADDITIVES IN DRUGS AND DRUG QUALITY

Summary

Deterioration of pharmaceutical products, especially those containing water, may result from chemical changes, oxygen, light, moisture and microoganism contamination.

Those changes can be prevented or minimised by addition of a suitable antioxydant or an antimicrobial preservative. Their properties, potential side effects and interactions are discussed in this paper.

Many pharmaceutical products ought to be coloured for psychological and practical reasons, which is very important both for the patient and industrial pharmacist.

Colouring agents, used as colours for pharmaceutical preparations have been reviewed in this paper.

LITERATURA

(1) Bertram, B. (1987): *Farbstoffe: Wie gefahrlich sind sie,* Dtch. Apoth. Ztg., 127, 99—509.

(2) *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons,* 3rd edition, Klassen, C. D., Amdur, M. O. and Doull, J. (eds.), Macmillan Publishing Co., New York, Toronto, London, 1986, 115—116; 788.

(3) E. P. M. (1982): *The Extra Pharmacopoeia Martindale,* 28th edition, The Pharmaceutical Press, London, 1281—1293.

(4) Lachman, L., Lieberman, H. A. and Kanig, J. L. (1986): *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy,* 3rd edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 809.

(5) Milić-Aškrabić, J. i Marković, S. (1988): *Pregled supstancija za bojenje lijekova,* Bilten, Časopis farmaceutskog društva Srbije, 7—8—9, 5—23.

(6) *Pharmacopoea Iugoslavica,* editio quarta, Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu, Beograd 1984, Svezak I, 265.

(7) *Remington's Pharmaceutical Sciences* (1985): *Mack Publishing Co.,* 16th edition, 1278—1320.

(8) Senjković, R. (1988): *Zaštita ljekovitih oblika od mikroorganizama i oksidativnih procesa,* Farm. Glas., 44, 7—8/1988, 247—254.

(9) *Pravilnik o kvalitetu kafe i surogata kafe, čaja, začina, koncentrata za supu, pekarskog kvasca, praška za pecivo, pudinga, dijatetskih proizvoda i aditiva,* Službeni list SFRJ, br. 22/63.