

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)
ISSN 2217-8767 (Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 68

Broj 3

Beograd, 2018.

ČASOPIS SAVEZA FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE

SPECIJALNI BROJ/SPECIAL ISSUE

VII Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem

Zajedno stvaramo budućnost farmacije

Beograd, 10-14. oktobar 2018.

VII Serbian Congress of Pharmacy with international participation

Creating the future of pharmacy together

Belgrade, October 10-14, 2018

3/2018

ARHIV ZA FARMACIJU

ČASOPIS SAVEZA FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE
ARCHIVES DE PHARMACIE - ARCHIVES OF PHARMACY

IZLAZI OD 1951. GODINE

IZDAVAČ

SAVEZ FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE

11000 Beograd, Bulevar vojvode Mišića 25, pošt. fah 664

tel/fax: + 381 11 2648 385; +381 11 2648 386

e-mail: fds@sbb.rs; sfus@farmacija.org

www.farmacija.org

IZDAVAČKI SAVET

Milana Dučić - Apoteka „Beograd”,

Sonja Kuštrin-Đorđević - Udruženje farmaceuta Beograda,

Ivanka Miletić - Savez farmaceutskih udruženja Srbije,

Dubravka Urošev - Savez farmaceutskih udruženja Srbije,

Nenad Vulović - Udruženje farmaceuta Beograda

UREDNIKA ARHIVA

Marija Primorac

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA

Radica Stepanović-Petrović

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju

Sažeci radova nisu lektorisani

Radove objavljene u časopisu Arhiv za farmaciju indeksiraju: EMBASE i SCOPUS

ARHIV ZA FARMACIJU izlazi šest puta godišnje
na sajtu Saveza farmaceutskih udruženja Srbije
www.farmacija.org

UTICAJ MICELA RAZLIČITOG NAELEKTRISANJA KAO SIMULIRAJUĆIH SISTEMA BIOMEMBRANA NA JONIZACIJU RUPATADINA

**Marija Popović Nikolić¹, Gordana Popović², Kristina Stojilković²,
Maja Dobrosavljević², Danica Agbaba¹**

¹Katedra za farmaceutsku hemiju, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, ²Katedra za opštu i neorgansku hemiju, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet (Srbija)

Rupatadin je selektivni antagonist histaminskih H₁ receptora druge generacije koji se primenjuje u terapiji alergijskog rinitisa i hronične urtikarije. Rupatadin sadrži tri jonizaciona centra, dva aromatična amina i jedan cikličan alkilamin. Dozirani farmaceutski oblici za oralnu primenu kao aktivnu supstancu sadrže rupatadin fumarat. U rastvoru rupatadin fumarata uspostavlja se složen sistem protolitičkih ravnoteža koji uključuje tri bazna centra rupatadina i dve karboksilne grupe fumarne kiseline. Poznavanje pK_a vrednosti lekova neophodno je za procenu farmakokinetičkih osobina i bioraspoloživosti. U fiziološkim uslovima pK_a vrednosti mogu biti promenjene u odnosu na vodeni rastvor usled interakcija sa naelektrisanim i polarnim biomolekulima. Ispitivanje jonizacije u pojednostavljenim sistemima biomembrana, kao što su micelarni rastvori surfaktanata, pruža bolji uvid u ponašanje lekova u fiziološkim uslovima. Ispitan je uticaj micelarnih rastvora, anjonskog natrijum-dodecilsulfata (SDS), katjonskog cetiltrimetilamonijum-bromida (CTAB) i nejonskog 4-oktilfenol polietoksilata (TX-100) na protolitičke ravnoteže rupatadina.

Potencimetrijski su određene pK_a vrednosti bez i u prisustvu 10⁻² M surfaktanata, na temperaturi 25°C i pri konstantnoj jonskoj sili (0,1 M NaCl). Potencimetrijski podaci analizirani su primenom programa Hyperquad. Nezavisno određene pK_a vrednosti fumarne kiseline korišćene su kao ulazni parametri za određivanje pK_a vrednosti rupatadina.

Određene su pK_a vrednosti u vodenom rastvoru (pK_{a1}=3,34; pK_{a2}=4,72; pK_{a3}=6,75) i uočen je uticaj svih primenjenih surfaktanata, SDS (ΔpK_a do +1,44); CTAB (ΔpK_a od -1,99 do +0,14); TX-100 (ΔpK_a od -0,72 do +0,38), na promenu jonizacije. Jonizujući centri rupatadina uključuju se u elektrostatičke, hidrofobne, dipol interakcije i vodonične veze sa micelama. Dijagram raspodele ravnotežnih oblika u funkciji pH ukazuje da je promena raspodele najizraženija u pH oblasti 4 - 8 koja obuhvata biofarmaceutski značajne pH vrednosti.

Pomeranje protolitičkih ravnoteža rupatadina pod uticajem micela ukazuje da biomolekuli različite polarnosti i naelektrisanja u fiziološkim uslovima mogu izazvati promenu raspodele ravnotežnih oblika od kojih zavise rastvorljivost i permeabilnost.

THE EFFECTS OF DIFFERENTLY CHARGED MICELLES AS BIOMEMBRANE MIMETIC SYSTEMS ON THE IONIZATION OF RUPATADINE

**Marija Popović Nikolić¹, Gordana Popović², Kristina Stojilković²,
Maja Dobrosavljević², Danica Agbaba¹**

¹Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, ²Department of General and Inorganic Chemistry, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy (Serbia)

Rupatadine belongs to selective second-generation histamine H₁ receptors antagonists, used in seasonal allergic rhinitis and chronic urticaria. Rupatadine contains three ionizable basic centers, two aromatic and one cyclic aliphatic amine. Pharmaceutical dosage forms contain rupatadine fumarate as an active substance. Complex system of protolytic equilibria establishes in solution of rupatadine fumarate including three rupatadine basic centers and two carboxylic groups of fumaric acid. The pK_a values are necessary for estimation of pharmacokinetic properties and bioavailability of drugs. Under the physiological conditions protolytic equilibria could be shifted due to interactions with biomolecules. The investigations of ionization in the present of simplified biomembrane systems (micellar solutions of surfactants) give better insight into physiological drug behavior. The effects of surfactants, sodium dodecyl sulfate (SDS), cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) and 4-octylphenol polyethoxylates (TX-100) on rupatadine ionization have been investigated.

The pK_a values were determined potentiometrically in the absence and in the presence of 10⁻² M surfactants at 25°C and constant ionic strength (0.1 M NaCl). Potentiometric data were analyzed in program Hyperquad. Independently determined pK_a values of fumaric acid were used as input parameters for determination of rupatadine pK_a values.

The ionization in water was defined (pK_{a1}=3.34; pK_{a2}=4.72; pK_{a3}=6.75) and shift in protolytic equilibria in the presence of micelles, SDS (ΔpK_a up to +1.44); CTAB (ΔpK_a from -1.99 to +0.14); TX-100 (ΔpK_a from -0.72 to +0.38), were observed. The ionization centers of rupatadine are involved in electrostatic, hydrophobic, dipole interactions, and hydrogen bonds with micelles. Distribution diagram of equilibrium forms as a function of pH indicates that change in ionization is the most expressed in pH range 4–8 which includes biopharmaceutically important pH values.

The shift in rupatadine protolytic equilibria indicates that biomolecules of different charge and polarity could change distribution of equilibrium forms responsible for solubility and permeability.