

CZU 615.225.014.4

EVALUAREA STABILITĂȚII NICERGOLINEI ÎN PRODUSE FARMACEUTICE MONOCOMPONENTE ȘI ÎN COMBINAȚII

Daniela FORNEA², Alina CERENIUC², Livia UNCULEA^{1,2*}

¹Centrul Științific al Medicamentului

²Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent*: livia.uncu@usmf.md

Introducere: Unul dintre factorii cheie care contribuie la menținerea calității medicamentelor este stabilitatea moleculei de principiu activ. Numeroși factori sunt capabili să declanșeze procese distructive, cu obținerea de produse de degradare inactive sau toxice. Nicergolina este un medicament utilizat pentru a îmbunătăți circulația cerebrală prin creșterea volumului sanguin și stimularea metabolismului la nivelul creierului. Molecula sa este alcătuită dintr-un nucleu de acid lisergic hidrogenat și acid nicotinic. Degradarea nicergolinei poate apărea din cauza diferiților factori, cum ar fi expunerea la lumină, umiditate, temperatură ș.a. Procesul de degradare se poate intensifica în anumite condiții la combinarea nicergolinei cu alte principii active în aceeași formă farmaceutică [1].

Scopul lucrării: Evaluarea factorilor care duc la degradarea nicergolinei în forme farmaceutice monocomponente și combinații.

Material și metode: Studiu bibliografic avansat cu utilizarea bazelor de date Medline, Environmental Issues & Policy Index, Environmental Sci & Pollution Mgmt, Scopus (Elsevier), Current Contents, Scirus. Au fost evaluate 86 de surse bibliografice.

Rezultate: Analiza articolelor științifice selectate denotă prezența unui șir de factori, care sunt implicați în destabilizarea moleculei de nicergolină. Mai multe din sursele evaluate scot în evidență fotodegradarea nicergolinei, cu formarea impurităților înrudite chimic: *acid nicotinic*, *6-metoxi-1,4-dihidropiridină*, *piperidină*. Hidroliza

moleculii poate fi provocată de umiditate și se intensifică în mediu acid sau în prezența enzimelor hidrolitice, formând produse de degradare: *acetil-*, *diacetil-*, *dihidronicergolină*, *nicotinicil-6-metoxi-lisuridă*. Nicergolina este stabilă la un interval de pH de la 4 la 9 și orice abatere de la acest interval poate duce la degradare. Unul dintre principalele produse de degradare oxidativă a nicergolinei este *nicotinamida*, care se formează prin oxidarea grupului piperazină din moleculă. Alte produse de degradare includ *N-metilnicotinamida* și *N-acetilnicotinamida*. Nicergolina poate fi supusă degradării termice în anumite condiții. Produsele de degradare termică ale nicergolinei pot include: *N-metil-dihidronicotinamidă*, *N-metil-pirolidinonă*, *6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronicotinamidă*, *1,6-dimetoxi-3,4-dihidro-1,2,3-benzotiadiazină*. S-a demonstrat că produsele de degradare ale nicergolinei pot avea efecte farmacologice diferite față de nicergolină însăși. Procesele chimice menționate pot fi mai pronunțate la combinarea nicergolinei cu substanțe oxidante sau cu un pH acid. Produsele de degradare pot fi identificate și cuantificate prin diverse tehnici analitice, cum ar fi cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC) sau spectroscopia de masă (MS).

Concluzii: Studiul realizat scoate în evidență cei mai importanți factori care provoacă degradarea nicergolinei: lumina, umiditatea și variațiile pH-ului, oxidarea și temperatura. Înțelegerea procesului de degradare și efectele produselor rezultate permite dezvoltarea unor forme farmaceutice stabile și sigure cu conținut de nicergolină.

Cuvinte cheie: Nicergolină, produse de degradare, combinații.

Bibliografie:

1. Abdel Kader S Ahmad; M.Abdel Kawy; M Nebsen (2002). First derivative ratio spectrophotometric, HPTLC-densitometric, and HPLC determination of nicergoline in presence of its hydrolysis—induced degradation product. 30(3), 479–489. doi: 10.1016/s0731-7085(02)00132-2

EVALUATION OF THE STABILITY OF NICERGOLINE IN MONOCOMPONENT PHARMACEUTICALS AND IN COMBINATIONS

Daniela FORNEA², Alina CERENIUC², Livia UNCU^{1,2*}

¹*Scientific Center of Medicine*

²*Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry
Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy,
Chisinau, Republic of Moldova*

Correspondent author*: livia.uncu@usmf.md

Introduction: One of the key factors that contribute to maintaining the quality of medicines is the stability of the active principle molecule. Numerous factors are able to trigger destructive processes, with the obtaining of inactive or toxic degradation products. Nicergoline is a drug used to improve cerebral circulation by increasing blood volume and stimulating metabolism in the brain. Its molecule consists of a nucleus of hydrogenated lysergic acid and nicotinic acid. Degradation of nicergoline can occur due to various factors such as exposure to light, humidity, temperature, etc. The degradation process can intensify under certain conditions when nicergoline is combined with other active principles in the same pharmaceutical form [1].

Aim of the study: Evaluation of the factors leading to the degradation of nicergoline in monocomponent pharmaceutical forms and combinations.

Material and methods: Advanced bibliographic review using Medline, Environmental Issues & Policy Index, Environmental Sci & Pollution Mgmt, Scopus (Elsevier), Current Contents, Scirus databases. 86 bibliographic sources were evaluated.

Results: The analysis of the selected scientific articles indicates the presence of factors, which are involved in the destabilization of the nicergoline molecule. Several of the evaluated sources highlight the photodegradation of nicergoline, with the formation of chemically

related impurities: *nicotinic acid*, *6-methoxy-1,4-dihydropyridine*, *piperidine*. Hydrolysis of the molecule can be caused by humidity and intensifies in an acidic environment or in the presence of hydrolytic enzymes, forming degradation products: *acetyl-*, *diacetyl-*, *dihydronicergoline*, *nicotinyl-6-methoxy-lisuride*. Nicergoline is stable over a pH range of 4 to 9 and any deviation from this range can lead to degradation. One of the main oxidative degradation products of nicergoline is *nicotinamide*, which is formed by oxidation of the piperazine group in the molecule. Other degradation products include *N-methylnicotinamide* and *N-acetylnicotinamide*. Nicergoline may undergo thermal degradation under certain conditions. Thermal degradation products of nicergoline may include: *N-methyl-dihydronicotinamide*, *N-methyl-pyrrolidinone*, *6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronicotinamide*, *1,6-dimethoxy-3,4-dihydro-1,2,3-benzothiadiazine*. It has been shown that degradation products of nicergoline may have different pharmacological effects than nicergoline itself. The mentioned chemical processes can be more pronounced when combining nicergoline with oxidizing substances or with an acidic pH. Degradation products can be identified and quantified by various analytical techniques such as high performance liquid chromatography (HPLC) or mass spectroscopy (MS).

Conclusions: The study highlights the most important factors that cause the degradation of nicergoline: light, humidity and pH variations, oxidation and temperature. Understanding the degradation process and the effects of the resulting products allows the development of stable and safe pharmaceutical forms containing nicergoline.

Key words: Nicergoline, degradation products, combinations.

Bibliography:

1. Abdel Kader S Ahmad; M.Abdel Kawy; M Nebsen (2002). First derivative ratio spectrophotometric, HPTLC-densitometric, and HPLC determination of nicergoline in presence of its hydrolysis—induced degradation product. 30(3), 479–489. doi: 10.1016/s0731-7085(02)00132-2