

FORMULAREA COMPRIMATELOR ORODISPERSABILE CU SPIRONOLACTONĂ ȘI MALEAT DE CLORFENIRAMINĂ

FORMULATION OF THE ORODISPERSIBLE TABLETS WITH SPIRONOLACTONE AND CHLORPHENIRAMINE MALEATE

Eugen Diug¹, Octavian Diug², Allaa Baroud¹, Nicolae Ciobanu¹, Diana Guranda¹

¹ Catedra Tehnologia medicamentelor, IP USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

² Centrul Științific în domeniul Medicamentului, IP USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Obiectivul studiului

Lucrarea prezintă rezultatele cercetărilor efectuate în vederea preformulării și formulării comprimatelor cu dezagregare și dizolvare rapidă în cavitatea bucală cu conținut de spironolactonă și maleat de clorfeniramină.

Material și metode

Substanțele auxiliare folosite în studiu: manitol (Mannogem[®] Granular 2028, SPI Pharma); sorbitol (C Sorbidex P[®], Cerestar); croscarmeloză sodică (AcDi-Sol[®], FMX); crospovidonă (PVP K30, Ph.Eur.); lactoză fină (Pharmatose[®] 110M, BASF); siliciu dioxid coloidal (Aerosil 200, Degussa AG); stearat de magneziu (Magnesium stearate, Barlocher GmbH). Comprimatele au fost obținute prin metoda de presare directă la presa hidraulică, la trei valori ale forței de comprimare: 120, 160 și 200 N, diametrul comprimatelor fiind de 6 mm, iar masa unui comprimat de 0,1g. Optimizarea formulării comprimatelor a fost efectuată cu folosirea designului factorial deplin randomizat 3².

Rezultate

În baza proprietăților structural moleculare, conform regulii lui Lipinski (regulii celor 5), au fost evaluate sub aspect biofarmaceutic și farmacocinetic spironolactona și maleatul de clorfeniramină argumentând astfel, selectarea lor pentru formularea în comprimate cu dezagregare și dizolvare rapidă în cavitatea bucală. La prima etapă de cercetare au fost efectuat screeningul substanțelor auxiliare în vederea obținerii comprimatelor orodispersabile, luând ca bază doi parametri importanți, cum ar fi, timpul de dezagregare și rezistența mecanică. Cele mai mici valori ale timpului de

dezagregare se observă la comprimatele cu crospovidonă preparate pe bază de sorbitol. Astfel, în funcție de concentrația polimerului și presiunea aplicată timpul de dezagregare constituie de la 1,05 până la 2,40 min valori specifice pentru comprimatele orodispersabile. De asemenea, aceste comprimate se caracterizează cu valori mari ale rezistenței mecanice. Modelarea concentrației crospovidonei și valorilor presiunii de comprimare oferă posibilitate de a obține comprimate cu o dezagregare și rezistență mecanică scontată. În rezultatul analizei designului factorial deplin 3² a fost relevat raportul optimal al cantităților de crospovidonă și lactoză, care permit obținerea valorilor necesare ale timpului de dezagregare și ale rezistenței mecanice a comprimatelor orodispersabile cu spironolactonă și maleat de clorfeniramină. În vederea sporirii solubilității spironolactonei a fost obținut sistemul disperes solid cu PVP și PEG 4000, confirmat prin analiza termogravimetrică cu parametri caracteristici pentru un sistem de degradare asociat cu un efect endotermic, specific pentru un proces de topire însoțit de modificare de fază. O sporire semnificativă a dizolvării s-a obținut în urma includerii spironolactonei în sistemele disperse solide cu PEG 4000 și PVP (1:1) având și cea mai mică valoare a $t_{50\%} = 22,3$ min.

Concluzii

Folosirea designului factorial deplin randomizat 3² a permis optimizarea formulelor comprimatelor orodispersabile cu conținut de spironolactonă și maleat de clorfeniramină. Compoziția comprimatelor a fost inclusă în monografiile farmaceutice: „Spironolactonă comprimate orodispersabile 25 mg”, „Clorfeniramină maleat comprimate orodispersabile 4 mg”.