

Concluzii

1. În baza rezultatelor obținute experimental putem afirma că disponibilitatea farmaceutică a comprimatelor cu spironolactonă produsă de trei producători scade în următoarea ordine :

- ✓ Verospiron 25mg (Gedeon Richter) – 94,19%;
- ✓ Spironolactonă 25mg (Ozone, Romania) – 93,06%;
- ✓ Verospilacton (Obolenskoe, Rusia) 25mg - 90,08%.

2. Comprimatele produse de către uzinele farmaceutice Ozone, România și Obolenskoe, Rusia sunt similare, deoarece factorul de similaritate constituie 89,5, mai mare ca 50.

Bibliografie

1. Aurelia Nicoleta Cristea – Farmacologie Generală, Editura Didactică și Pedagogică.- București.- 2004.
2. Constantin Mircioiu, Dalia Miron, Flavian Radulescu, Cristina Ghiciuc si al., - Elemente de biofarmacie și farmacoconetică. – Editura Universitară Carol Davilă. – București.- 2008.- Vol.2.- P.34-37.
3. Farmacopeea Română.- Ediția a X-a.- Editura Medicală. – București. - 1998.
4. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B.– Ghid Farmacoterapeutic.- Chișinău.- 2006.
5. Mihai Alecu, Silvia Alecu – Reacții alergice la medicamente.- Editura Medicală.- București.- 2002.
6. Leucuța S.E – Biofarmacie și Farmacocinetică.- Editura Dacia.- Cluj – Napoca.- 2002.
7. Valentin Stroescu – Farmacologie.- Ediția a VIII.- Editura BIC ALL.- București.- 2005.

STUDIUL ECHIVALENȚEI FARMACEUTICE A COMPRIMATELOR CU NORFLOXACINĂ ȘI FAMOTIDINĂ

Livia Uncu, Liviu Movilă, Olga Suvorchina, Artiom Osipov, Svetlana Sîrtmaci
Laboratorul Analiză, Standardizare și Controlul medicamentului, CȘDM

Summary

Study of pharmaceutical equivalence of tablets with norfloxacin and famotidin

The profiles of dissolution test were recorded for the assessment of pharmaceutical equivalence of *Norfloxacin* and *Phamotidin* in comprimattes yielding by diffrent producings. Estimation of value of analogue and differentiation coefficients by aid of Weibul's mathematical model put in evidence a very close *Norfloxacin* and *Phamotidin* bioavailability being reported with reference substances.

Rezumat

Au fost determinate profilurile de dizolvare pentru evaluarea echivalenței farmaceutice a comprimatelor cu norfloxacină și famotidină, obținute de la diferiți producători. Evaluarea coeficienților de analogie și diferențiere, calculați cu ajutorul modelului matematic Weibul demonstrează o biodisponibilitate foarte apropiată a acestor preparate în raport cu medicamentele de referință.

Introducere

Problema echivalenței farmaceutice preparatelor medicamentoase are o mare importanță clinică, farmaceutică și economică, deoarece una și aceeași substanță medicamentoasă se produce de multiple (uneori zeci) de firme cu utilizarea diverselor substanțe suplimentare în diverse cantități și conform diverselor tehnologii. Aceeași problemă uneori apare și la compararea diverselor serii de substanțe medicamentoase al unui și aceluiași producător, în special a celor, cu absorbție complicată, greu solubile și cu acțiune puternică [1].

Preparatul-generic este un preparat medicamentos, pentru care deja a expirat termenul protecției de brevet și care nu mai este proprietatea exclusivă a companiei farmaceutice, care l-a elaborat sau a deținut prima licență pentru comercializare [2]. Preparatul-generic conține aceeași substanță medicamentoasă activă (substanțe active), ca și preparatul original (brevetat), însă se deosebește de acesta prin substanțele suplimentare (ingrediente neactive), materiale de umplutură, conservanți, coloranți etc.. În afară de aceasta, diferențele se observă și în cadrul procesului tehnologic și a condițiilor de producere a preparatelor generice.

Pentru evaluarea echivalenței farmaceutice in vitro a formelor farmaceutice perorale (comprimate, capsule), se recomandă determinarea profilurilor de dizolvare ale acestora. Profilurile de dizolvare se determinează pentru preparatele medicamentoase, obținute de la diferiți producători. Cu acest scop se petrece determinarea cantitativă a substanțelor medicamentoase, care se eliberează din forma farmaceutică peste un anumit interval de timp. Determinarea conținutului principiilor active s-a efectuat prin metoda spectrofotometrică în UV-VIS, descrisă în documentele de normare a calității pentru aceste preparate. Pe baza rezultatelor obținute se construiește dependența grafică dintre procentul de eliberare a substanței active de timpul de dizolvare [4].

Materiale și metode

Pentru analiza spectrală au fost utilizate spectrofotometre UV-VIS Agilent - 8453 în intervalul de undă 350 – 450 nm. Determinarea indicelui de dizolvare se efectuează conform Ph.Eur., utilizând aparatul cu palete. Mediul de dizolvare – tampon acetat pH 4,0±0,05, volumul mediului de dizolvare – 750 ml, viteza de rotație a paletelor – 100 rot/min, temperatura - 37°C±0,5°C.

Rezultate

A fost petrecută evaluarea comparativă a profilurilor de dizolvare a comprimatelor cu Famotidină și Norfloxacină de la diferiți producători (tabelul 1).

Tabelul 1

Obiecte pentru cercetarea profilurilor de dizolvare

Preparatul cercetat		Preparatul de referință	
Denumirea produsului	Producător	Denumirea produsului	Producător
<i>Norfloxacin-RNP 400mg, comprimate filmate</i>	IM«RNP Pharmaceuticals» SRL, Republica Moldova	<i>Nolicin 400mg, comprimate</i>	«KRKA», Slovenia
<i>Famotidin-RNP 20mg, comprimate</i>	IM«RNP Pharmaceuticals» SRL, Republica Moldova	<i>Quamatel 20mg, comprimate</i>	«Gedeon Richter», Ungaria

Rezultatele determinărilor concentrațiilor peste anumite intervale de timp în procesul evaluării testului de dizolvare a comprimatelor sunt indicate în tabelul 2.

Tabelul 2

Valorile concentrațiilor principiilor activi în procesul evaluării testului de dizolvare a comprimatelor

Timpul, min	Conținutul de substanță activă, care s-a eliberat în mediul de dizolvare, %			
	Norfloxacina-RNP 400mg	Nolicin 400mg, KRKA	Famotidin-RNP 20mg	Quamatel 20mg, Gedeon Richter
0	0	0	0	0
5	86,70	84,45	85,23	95,05
10	90,23	84,89	87,96	96,20
15	90,22	85,58	90,36	96,81
20	90,31	86,49	92,56	98,32
30	90,45	87,05	94,46	99,54
45	90,67	87,51	96,49	100,22

În baza rezultatelor obținute a fost construit graficul dependenței concentrației de de timpul de dizolvare (figura 1).

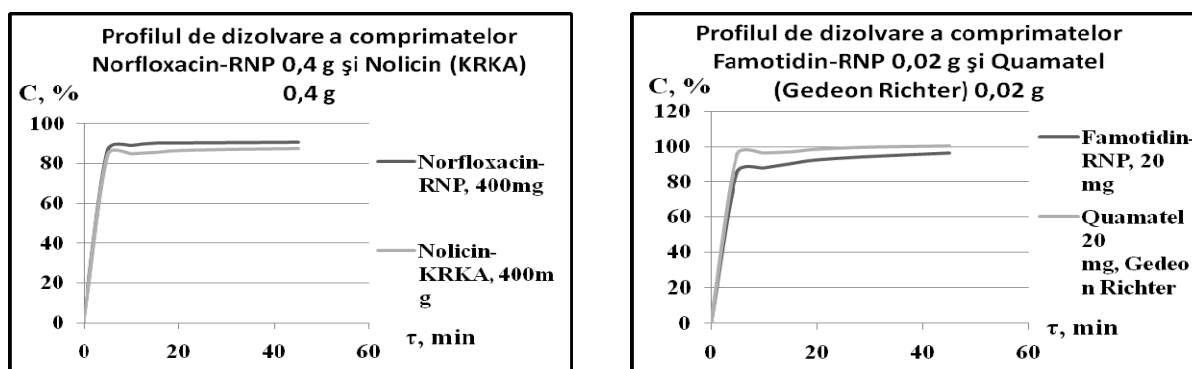


Fig. 1. Profilurile de dizolvare ale comprimatelor studiate

Atât pentru norfloxacina, cât și pentru famotidina profilurile de dizolvare sunt apropiate, ceea ce denotă o cinetică de dizolvare aproape identică cu preparatele de referință.

Suprapunerea profilurilor obținute în testul de dizolvare a fost estimată cu ajutorul coeficienților de diferențiere și a celui de analogie după modelul matematic Weibul.

Coeficient de diferențiere (f_1) reflecta procentul erorii dintre doua curbe prin toate punctele timpului de dizolvare și se calculează prin formula:

$$f_1 = \frac{\sum_{j=1}^n |R_j - T_j|}{\sum_{j=1}^n R_j} \times 100, \quad (1)$$

unde n – numărul momentelor de timp, R_j și T_j – conținutul (în procente) a substanței dizolvate din substanța 1 și 2 în fiecare moment j .

Coeficientul de diferențiere are valoare nulă, dacă profilurile substanței de analizat se suprapun și se suprapune cu profilul substanței standard. Pe măsura creșterii spațiului dintre cele două profiluri, coeficientul de diferențiere crește.

Coeficientul de analogie (f_2) – această valoare exprimă suma logaritmică a pătratelor erorilor, care este calculat prin diferența dintre proba de cercetare T_j de cea standard R_j în toate momentele de timp. Coeficientul de analogie se calculează după formula:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}, \quad (2)$$

unde n – numărul momentelor timp, R_j și T_j – conținutul de substanță dizolvată din prima și a doua substanță medicamentoasă în momentul de timp j .

Valoarea coeficientului de analogie poate fi calculată în intervalul de la 0 până la 100. Pe măsura ne suprapunerii profilurilor și a devierii curbelor coeficientul de analogie se apropie de 0.

Profilurile de dizolvare sunt considerate identice, dacă valoarea f_1 se găsește în limita diapazonului de la 0 la 15 și valoarea f_2 se găsește în limitele intervalului de la 50 la 100 [3,4].

Valorile numerice ale acestor coeficienți, calculați prin metoda modelului matematic Weibul sunt oglindite în tabelul 4.

Tabelul 4

Valorile coeficienților de diferențiere și analogie

Denumirea preparatului	Coeficientul de diferențiere, f_1	Coeficientul de analogie, f_2	Correspondența profilurilor
Norfloxacină 400mg	4,19	69,75	+
Famotidină 20mg	7,25	58,08	+

Cercetarea profilurilor de dizolvare și evaluarea coeficienților de analogie și diferențiere ne demonstrează echivalența farmaceutică a comprimatelor Norfloxacin RNP 400 mg cu comprimatele Nolicin produse de KRKA (Slovenia).

Și pentru comprimatele Famotidină RNP 20 mg și Qvamatel (Ghedeon Rihter) valorile coeficienților de analogie și de diferențiere se încadrează în limitele admisibile, astfel aceste forme farmaceutice manifestă o disponibilitate farmaceutică apropiată.

Concluzii

1. Cercetarea profilurilor de dizolvare a comprimatele Famotidină RNP 20 mg în raport cu Qvamatel (Ghedeon Rihter) și a comprimatelor Norfloxacină RNP 400 mg în raport cu Nolicin (KRKA) demonstrează o cinetică de dizolvare apropiată pentru aceste forme farmaceutice.

2. Studiul echivalenței farmaceutice a comprimatelor cu Norfloxacină și Famotidină cu ajutorul testului de „Dizolvare” și evaluarea coeficienților de analogie și diferențiere demonstrează o disponibilitate foarte apropiată a acestor preparate în raport cu medicamentele de referință.

Bibliografie

- Investigation of bioavailability and bioequivalence — The rules governing medicinal products in the European Community (1992). Vol. III, p. 149-168.
- Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Report Series, - 1996. - № 863. - P. 114–154.

3. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Лутцева Т.Ю. Количественная оценка результатов испытаний «Растворение». Фармация. 2003. С. 7-10.
4. Багирова В.Л., Киселева Г.С, Тенцова А.И. Методические указания по разработке теста «растворение» на индивидуальные препараты // Фарматека. - 1997. - № 1. - С. 39 - 40.

EVALUAREA UNOR PARAMETRI FIZICI ȘI FIZICO-CHIMICI PENTRU LICHIDUL SINOVIAL ÎN PROCESUL DE TRATAMENT AL OSTEOARTROZELOR CU PREPARATE CORTICOSTEROIDIENE

¹Livia Uncu, ²Valeriu Uncu, ¹Tatiana Bostan

¹Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică

²IMSPCNȘPMU

Abstract

Evaluation of some physic and physical-chemical parameters of synovial liquid in process of treatment of osteoarthritis with corticosteroid medications

Of all the indices that determine the physical and chemical changes of the pathological synovial liquid for study were selected: viscosity, because it ensures adequate joint mobility, decreases the friction force and provides a matching function, refractive index, pH and the study of tribometric force of friction following treatment of osteoarthritis with corticosteroid drugs. These parameters present a significant dependence versus pathologic process resulting in joints.

Rezumat

Din totalitatea indicilor ce determină modificări fizice și chimice ale lichidului sinovial patologic pentru studiu au fost selectați: viscozitatea, pentru că ea asigură mobilitatea adecvată a articulației, micșorează forța de frecare și asigură o congruență funcțională; indicele de refracție, pH-ul, precum și studiul tribometric al forței de frecare în urma tratamentului osteoartrozelor cu preparate corticosteroidiene. Acești parametri prezintă o dependență importantă față de procesul patologic, care decurge în articulație.

Introducere

O cauză importantă a incapacității temporare de muncă, care precedă deteriorarea calității vieții, precum și variate complicații este osteoartroza. Terapia medicamentoasă a artrozelor și osteoartrozelor cu preparate corticosteroidiene constituie una din variațiile de tratament ale acestei maladii [1,2].

Din punct de vedere biochimic, modificări mai importante prezintă lichidul sinovial, care își poate schimba parametrii fizici și funcționali în raport cu gravitatea și durata maladiei, prezența sau lipsa procesului inflamator. Lichidul sinovial sau sinovia este un lichid (gel) interstițial elastic și vâscos specializat, care ocupă cavitatea articulară a diartrozelor și care îndeplinește o funcție dublă: nutriția cartilajului și lubrificarea articulației [9].

În procesul utilizării în practica curativă a corticosteroizilor pentru tratamentul osteoartrozelor asociate cu proces inflamator sau fără s-a observat o diversitate a acțiunii preparatelor medicamentoase, ceea ce prezintă un impact direct asupra duratei și eficacității tratamentului [5,6].

Din acest motiv ne-am propus drept scop studiul comparativ pentru trei preparate din grupul corticosteroizilor în procesul tratamentului: *Flosteron*, *Kenalog* și *Dexametazonă*. Ținând cont de faptul, că proprietățile fizico-chimice ale preparatelor variază în legătură cu diversitatea structurii, cauzând modificări de intensitate diferită a parametrilor lichidelor biologice, au fost evaluați unii parametri biofizici ai lichidului sinovial în procesul de tratament cu acesta preparate [7,8].