

7. el-Arini S. and Clas S., "Evaluation of Disintegration Testing of Different Fast Dissolving Tablets Using the Texture Analyzer," *Pharm Dev Technol.* 2002, Vol. 7, p. 361–371.
8. Fang F. et al., "Desktop Disintegration Test for Orally Disintegrating Tablets (ODTs): A Rapid and Simple Method for Observing the Disintegration Behavior for the Regulatory Review Scientist in the Evaluation of Drug Applications," presented at the 12th Annual FDA Science Forum, April 1, 2006.
9. Gohel M. et al, "Formulation Design and Optimization of Mouth Dissolve Tablets of Nimesulide Using Vacuum Drying Technique," *AAPS Pharm. SciTech.* 5 (3), 1-6 (2004).
10. Habib W. et al., "Fast-Dissolve Drug Delivery Systems," *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carriers Systems*, 2000, Vol. 17, Nr. 1, p. 61–72.
11. Li B. and J Robinson., "Chapter 2: Preclinical Assessment of Oral Mucosal Drug Delivery Systems," in *Drugs and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 145: *Drug Delivery to the Oral Cavity , Molecules to Market* (Taylor & Francis, Oxford, UK, 2005), p.145 – 147
12. Park J. and Wu S., "Should Orally Disintegrating Tablets (ODTs) Have A Weight Limit?," poster presentation, AAPS Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, Nov. 2007, p. 19–23.
13. Segado Ferran J. et al., "Orally Disintegrating Tablets and Process for Obtaining Them," WO 103629 (2003).

STUDIUL DISPONIBILITĂȚII FARMACEUTICE A SPIRONOLACTONEI DIN COMPRIMATE

Liliana Dogotari, Angela Iapără
Catedra Tehnologia medicamentelor

Summary

The study of pharmaceutical bioavailability of spironolactone in tablets

The pharmaceutical bioavailability study of spironolactone from tablets was effected by different manufacturers. The tablets underwent the dissolution test. The best release had spironolactone from Verospirone (94,19 %), by Gedeon Richter, Hungary. The tablets by OZONE, Romania and Obolenskoe, Russia are identically.

Rezumat

A fost petrecut studiul disponibilității farmaceutice a spironolactonei din comprimate de diferiți producători precum și demonstrarea barierei între similaritate și non-similaritate a preparatelor medicamentoase cercetate. Comprimatele 25mg au fost supuse testului de dizolvare. Cel mai bine a fost cedată spironolactona din Verospiron (94,19 %), produsă de firma Gedeon Richter, Ungaria. Comprimatele produse de către Uzinele farmaceutice Ozone, România și Obolenskoe, Rusia sunt similare.

Actualitatea temei

Numeroase date din literatură atestă importanța utilizării preparatelor diuretice în unele maladii cardiovasculare, ce acestea constituie una din cauzele principale a decesului în lume. Tendința de creștere a afecțiunilor cardiovasculare a devenit evidentă și la noi în țară.

De aceea terapia cu diuretice prezintă numeroase particularități solicitând o deosebită atenție atât la alegerea dozelor și duratei tratamentului, cât și selectarea unui preparat cu eficiență maximă. Cunoașterea vitezei de dizolvare a substanței medicamentoase din forma farmaceutică este cel mai important factor de prevedere a biodisponibilității și unul dintre cele mai importante determinări pentru evaluarea calității formelor farmaceutice. Viteza de dizolvare crește odată cu

creșterea constantei de viteză a dizolvării (K_{diz}), cu creșterea suprafeței de contact și solubilității substanței.

O disponibilitate mare a substanței medicamentoase se asigură atunci când procesul de comprimare devine reversibil în momentul în care comprimatul vine în contact cu lichidele gastro-intestinale.

Dizolvarea substanțelor medicamentoase este un proces care precede absorbția lor în circulația generală, după administrarea medicamentului, poate fi o etapă limitantă a absorbției în circulația generală. Deaceia dizolvarea este importantă pentru disponibilitatea medicamentelor. Cedarea substanței medicamentoase din forma farmaceutică poate fi influențată semnificativ de proprietățile fizico-chimice ale substanței medicamentoase și ale formei farmaceutice. Cedarea substanței medicamentoase este determinată în principal de viteza de cedare din forma farmaceutică.

Obiectivele lucrării

✓ Studiul vitezei de dizolvare a spironolactonei din trei sortimente de comprimate- Spironolactona (Ozone, România), Verospiron (Ghedeon Rihter, Ungaria) și Verospilacton (Obolenscoe, Rusia) după 45 și 60 min scurse din momentul începerii testului de dizolvare conform FR-X;

✓ Calcularea procentului dizolvat în funcție de timp în grafic numeric (cartezian) pentru toate sortimentele cercetate în ambele medii de dizolvare;

✓ Determinarea în grafic semilogaritmice a procentului care mai rămâne să se dizolve;

✓ Calcularea constantei vitezei de dizolvare pentru fiecare sortiment;

✓ Compararea valorilor obținute pentru toate sortimentele cercetate;

✓ Demonstrarea barierei între similaritate și non-similaritate a preparatelor medicamentoase.

Material și metode de cercetare

✓ Aparatul de determinare a vitezei de dizolvare (Erweka), oficializat de FR X.

✓ Trei sortimente de comprimate de spironolactonă de diferiți producători.

✓ Soluție de clorură de hidrogen 0,01 mol/l (mediul de dizolvare), lauril sulfat de sodiu.

✓ Spectrofotometru UV-VIS.

În vasul cilindric al aparatului de dizolvare se introduc 1000 ml mediu de dizolvare. Se încălzește la temperatura de 37°C . Se introduc în coșul rotitor: un comprimat 25 mg spironolacton, care apoi se amplasează în mediul de dizolvare care conține 1000 ml HCl 0,1 M și 1 g laurilsulfat de sodiu. Se reglează agitarea la 100 rpm. Se iau produse a cite 5 ml după 5,10,15,20,25,30,45 și 60 minute, cu o pipetă și se filtrează prin hîrtie filtru, înlăturînd primele porțiuni de filtrate. Pentru o dozare: 1.5 ml filtrate din probă se introduc în balon cotat de 100 ml și se completează la cotă cu soluție de clorură de hidrogen 0.01mol/l. Se citește absorbanta soluției la spectrofotometru în UV la lungimea de undă 257 nm în cuva cu grosimea stratului de 10 mm, folosind în calitate de soluție de referință soluția de clorură de hidrogen 0.01 mol/l. Conținutul de spironolacton ($X\%$), care a fost cedat în mediul de dizolvare, se calculează după formula, unde:

$$X, \% = \frac{A_x \times m_{st} \times V_{st1} \times V_1 \times V_3 \times 100\%}{A_{st} \times V_{st2} \times V_{st3} \times m_x \times V_2}$$

A_x – absorbanta soluției de cercetat;

A_{st} – absorbanta soluției standard (0,2364);

m_{st} – masa probei standard de spironolactonă (0,025 g);

m_x – masa spironolactonei în comprimat (0,025g);

V_{st1} – volumul soluției standard luat pentru analiză (0,5 ml);

V_{st2} – volumul soluției în care a fost dizolvată proba standard (50 ml);

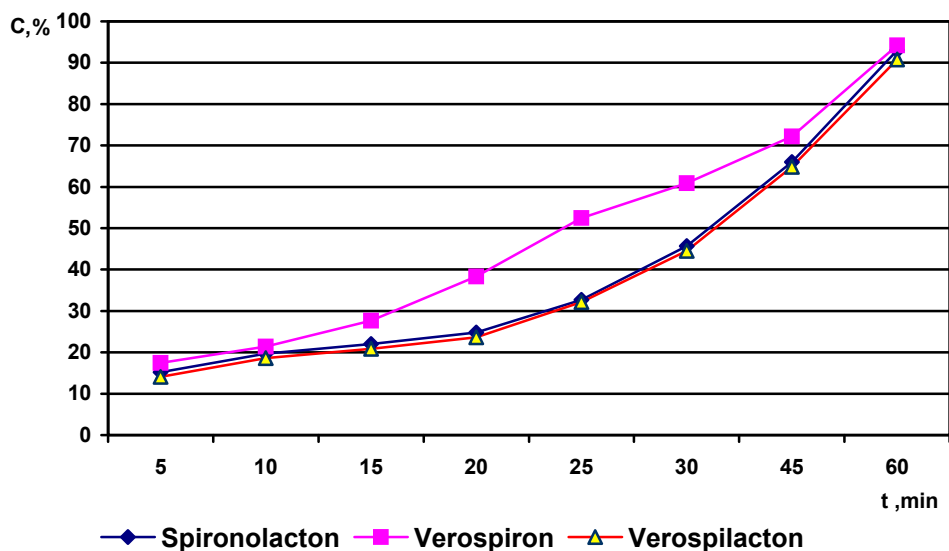
V_{st3} – volumul diluției soluției standard (50 ml);

- V1 – volumul mediului de dizolvare (1000 ml);
- V2 – volumul filtratului luat pentru analiză (1,5 ml);
- V3 – volumul balonului cotat în care a fost diluată proba de analizat (100 ml).

Rezultate obținute

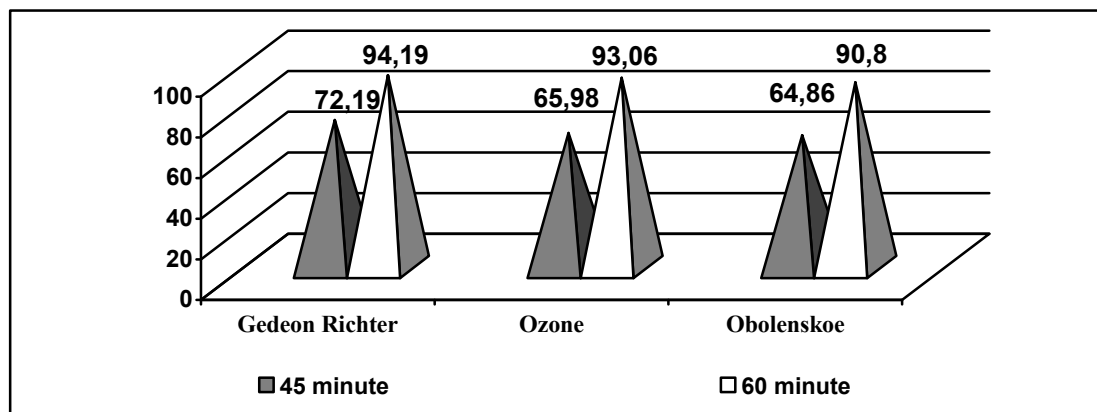
1. Se alcătuiesc curbe ale procentului dizolvat în funcție de timp în grafic cartezian pentru cele trei sortimente de comprimate.

Figura 1



2. Conținutul procentual de spironolactonă cedat în mediul de dizolvare din comprimate peste 45 minute și peste 60 minute

Figura 2



3. Se calculează constanta vitezei de dizolvare (K_d) după următoarea formulă:

$$K_{diz} = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_1 - t_2}, (\text{min}^{-1})$$

$$K_{diz} (\text{Spironolacton } 25 \text{ mg}) = 0,035 \text{ min}^{-1}$$

$$K_{diz} (\text{Verospiron } 25 \text{ mg}) = 0,064 \text{ min}^{-1}$$

$$K_{diz} (\text{Verospilacton } 25 \text{ mg}) = 0,035 \text{ min}^{-1}$$

Determinarea similarității și non-similarității între comprimatele cu spironolactonă se petrece prin determinarea factorului f_2 și distanța dintre curbe δ (graficul cantității de substanță dizolvate în dependență de timp). Un factor $f_2 > 50$ justifică decizia de similaritate.

$$f_2 = 50 * \lg \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (X_{OZ} - X_{OB})^2}{n}}}, \quad \delta = \frac{2 * \sum |X_{OZ} - X_{OB}|}{\sum |X_{OZ} + X_{OB}|}$$

Exemplu pe comprimatele preparate de Obolenskoe, Rusia și Ozone, România:

$$f_2 = 50 * \lg \sqrt{1 + \frac{1.25 + 1.27 + 1.27 + 1.27 + 0.32 + 1.27 + 1.25 + 5.10}{8}}$$

$$= 50 * \lg \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{13}{8}}} = 50 * 1.79 = 89.5 > 50$$

$$\delta = 2 * \frac{9.59}{29.32 + 38.35 + 42.85 + 48.49 + 64.85 + 90.23 + 130.84 + 183.86} = 2 * \frac{9.59}{628.79} = 0.03$$

Figura 3

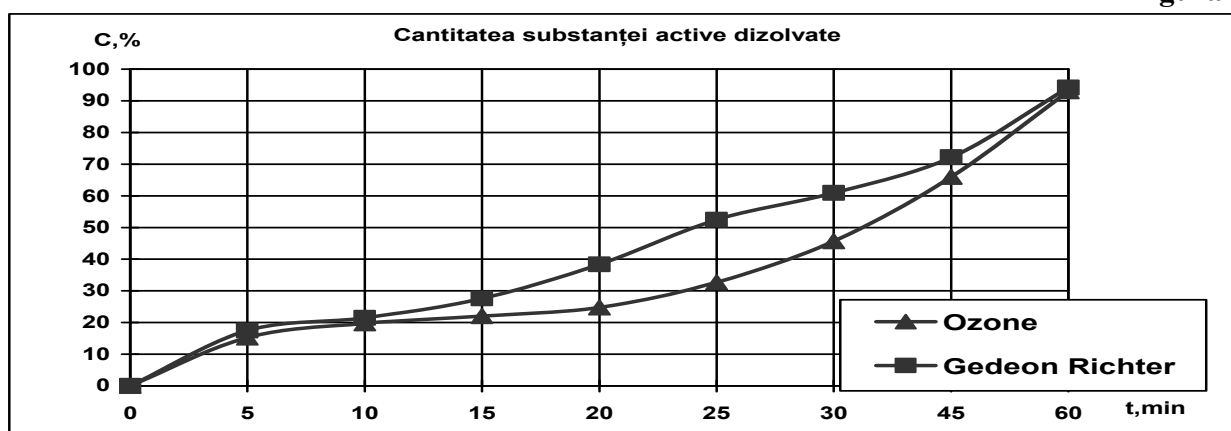
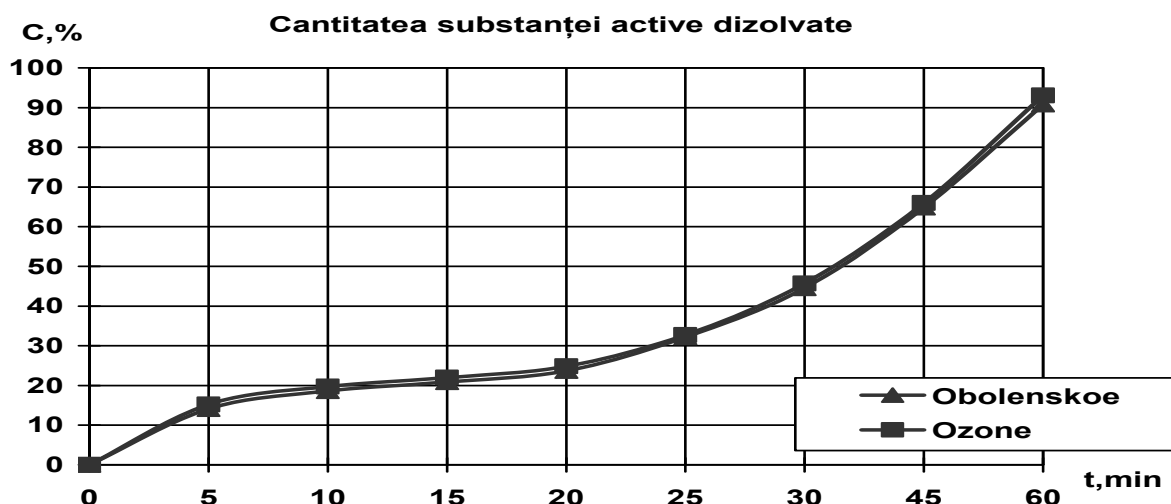
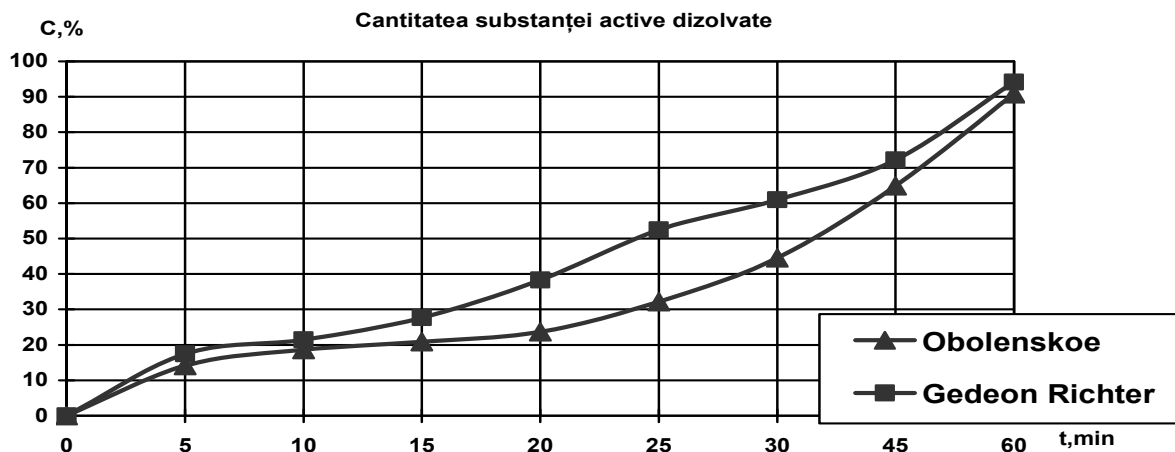


Figura 4





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.