

ELABORAREA TESTULUI DE DIZOLVARE PENTRU FORMELE FARMACEUTICE SOLIDE CU HIPERFORINĂ DE DIETILAMONIU

Elaboration of dissolution test for solide dosage forms with hyperforin diethylammonium

Igor Casian, Ana Casian

Centrul Științific al Medicamentului

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

Rezumat. În această lucrare s-a studiat dizolvarea hiperforinei de dietilamoniu din formele farmaceutice model (comprimate și capsule) în diferite medii farmaceutice și non-farmaceutice. S-a depistat solubilitate insuficientă, precum și instabilitate a substanței active în majoritatea mediilor testate. În rezultatul studiului efectuat s-a propus mediul de dizolvare cu conținut de 0,5% Triton X-100 în calitate de surfactant și 0,2% acid acetic în calitate de stabilizator, precum și condițiile efectuării testului, ce asigură obținerea rezultatelor veridice și valorilor satisfăcătoare ale gradului de dizolvare a substanței active. Procedeu elaborat poate fi inclus în documentația analitico-normativă.

Cuvinte cheie: Hiperforină de dietilamoniu, Test de dizolvare, Triton X-100, Substanțe greu solubile

Abstract. In the present work has been studied the dissolution of hyperforin diethylammonium from model dosage forms (tablets and capsules) in various pharmacopoeical and non-pharmacopoeical media. There were found the insufficient solubility and instability of active substance in the majority of the tested media. As a result of the performed research is offered the dissolution medium, containing 0.5% of Triton X-100 as a surfactant and 0.2% of acetic acid as a stabiliser, as well as test conditions, that ensure the obtaining of reliable results and satisfactory values of the active substance dissolution degree. The developed procedure can be included in the analytically-normative documentation.

Keywords: Hyperforin diethylammonium, Dissolution test, Triton X-100, Poor soluble substances

Introducere

Substanța farmaceutică "Hiperforină de dietilamoniu" ((1R,5S,7R,8S)-4-hidroxi-8-metil-3,5,7-tris(3-metilbut-2-enil)-8-(4-metilpent-3-enil)-1-(2-metilpropanoil) biciclo[3.3.1]non-3-en-2,9-dion de dietilamoniu și omologul apropiat) prezintă un compus farmacologic activ din grupul floroglucuronilor prenilați, izolat din părțile aeriene ale sunătoarei (*Hypericum perforatum L.*).

Tehnologia izolării hiperforinei în formă de sare de dietilamoniu a soluționat problema instabilității acestui principiu activ, totodată, noua formă chimică este practic insolubilă atât în apă, cât și în lipide, fapt ce creează unele dificultăți la standardizarea substanței active și formelor ei farmaceutice, îndeosebi la evaluarea dizolvării *in vitro*.

Scopul studiului a constat în elaborarea condițiilor și tehnicilor de lucru pentru indicele "Dizolvare" ca parte componentă a documentației analitico-normative pentru formele farmaceutice solide obținute pe baza substanței active "Hiperforină de dietilamoniu".

Materiale și metode

Studiul s-a realizat utilizându-se testerul de dizolvare tip "Electrolab TDT-08L". Dozarea substanței active în probele mediului de dizolvare s-a efectuat la cromatograful de lichide Agilent 1260 cu detecția în UV la 274 nm pe coloana analitică Kromasil 100 C4, 5 μm, 4,6 mm x 100 mm în faza mobilă: acetonitril – soluție acid acetic 0,5% (85:15) la 1,5

ml/min. În calitate de obiect-model s-au utilizat seriile experimentale de laborator ale comprimatelor și capsulelor cu hiperforină de dietilamoniu (câte 50 și 100 mg) și substanțele auxiliare: amidon de cartofi, lactoza anhidră, celuloza microcristalină, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu și bioxid de siliciu coloidal. Substanța farmaceutică și standardul de lucru hiperforină de dietilamoniu s-au obținut conform procedeele descrise anterior [1]. Reactivile și solvenții cu grad "pentru cromatografie", precum și substanțele auxiliare au fost achiziționate de la Fluka și Sigma-Aldrich.

Rezultate și discuții

Dizolvarea formelor farmaceutice model s-a studiat în mai multe medii farmaceutice și non-farmaceutice, unele din care conțin componente, ce posedă absorbantă optică în UV și pot împiedica dozării substanței active prin spectrofotometrie. Din aceste considerente ne-am refuzat de metoda spectrofotometrică, tradițional aplicată la analiza probelor în testul de dizolvare, în favoarea cromatografiei de lichide (HPLC), care este mult mai selectivă. În studiul dat s-a utilizat metoda, elaborată anterior pentru dozarea substanței farmaceutice Hiperforină de dietilamoniu [2], cu modificări neesențiale în procedeele de preparare a probelor și soluției standard.

Din cauza solubilității foarte reduse, substanța activă a arătat valori insuficiente ale gradului de dizolvare în majoritatea mediilor testate, inclusiv cele cu adaosuri de

surfactanți și alcool (tabelul 1). O altă dificultate prezintă instabilitatea hiperforinei în mediile apoase, care este cauzată de interacțiunea cu oxigenul atmosferic și poate altera semnificativ rezultatele testului. Astfel, a apărut sarcina de a selecta un mediu optim și condițiile efectuării testului, care să asigure obținerea rezultatelor veridice și valorilor satisfăcătoare ale gradului de dizolvare a substanței active.

Eficiența dizolvării substanțelor lipofile în mediile cu conținut de surfactanți depinde în mod direct de solubilitatea acestor substanțe în interiorul micelilor formate în soluție și de mecanismul interacțiunii dintre moleculele substanței dizolvate și a surfactantului [3]. Astfel, pentru dizolvarea

unei substanțe ionice lipofile, cum ar fi hiperforina de dietilamoniu, mediul intern al micelilor trebuie să fie destul de polar. Din șirul de variante testate, am obținut rezultate bune utilizând în calitate de surfactant Triton X-100 – o substanță tensioactivă neionogenă de natură aromatică, recomandată de FDA pentru testul de dizolvare a unor substanțe lipofile [4], concentrația optimă fiind în jur de 0,5%. Acidul acetic (al 2-lea component) s-a adăugat pentru crearea mediului slab acid și prevenirea oxidării hiperforinei cu oxigenul atmosferic. Adăugarea alcoolului în mediile cu Triton X-100 are efect negativ asupra gradului de dizolvare, probabil din cauza destabilizării micelilor.

Tabelul 1. Rezultatele testării unor medii de dizolvare pe capsule cu hiperfirină de dietilamoniu

Doza subst. active, mg	Mediul de dizolvare	Condițiile testului de dizolvare			Gradul de dizolvare (valorile medii), %
		Volumul mediului, ml	Viteza de rotație a paletelor, min ⁻¹	Durata dizolvării, min	
100	0,02 M HCl	900	75	60	0,25
100	0,02 M HCl + 0,2% SLS	900	75	60	1,28
100	0,02 M HCl + 0,5% SLS	900	75	60	1,4
100	0,02 M HCl + 1% SLS	900	75	60	2,3
50	0,02 M HCl + 1% Tween 80	500	75	30	1,5
50	0,02 M HCl + 1% SLS + 30% EtOH	500	75	30	9,8
50	Lapte normalizat, grăsime 3,5%	500	100	60	23,3 - 49,4*
50	1% Tween 80 + 1,4% ulei de floarea soarelui	500	100	60	20,8
50	1% Triton X-100 + 0,2% AcOH	500	100	60	96,3
50	1% Triton X-100 + 0,2% AcOH + 10% EtOH	500	100	60	95,4
50	1% Triton X-100 + 0,2% AcOH + 20% EtOH	500	100	60	81,8
50	0,25% Triton X-100 + 0,2% AcOH	500	100	60	67,1
50	0,5% Triton X-100 + 0,2% AcOH	500	100	60	90,5

Notațiile în tabel: SLS – laurilsulfat de sodiu; EtOH – etanol; AcOH – acid acetic;

* – variabilitatea valorilor obținute este cauzată de ireproductibilitatea compoziției mediului utilizat

Pentru selectarea timpului optim de efectuare a testului s-a evaluat cinetica dizolvării ambelor forme farmaceutice model (comprimate și capsule), curbele căreia sunt prezentate pe fig. 1.

Stabilitatea hiperforinei în mediu de dizolvare cu Triton X-100 și acid acetic la temperatura camerei a fost testată timp

de 24 ore, în care concentrația hiperforinei și adhiperforinei în mediul de dizolvare nu s-a modificat semnificativ.

Prin urmare, se propune următoarea tehnică de lucru pentru testul de dizolvare a formelor farmaceutice solide cu hiperforină de dietilamoniu:

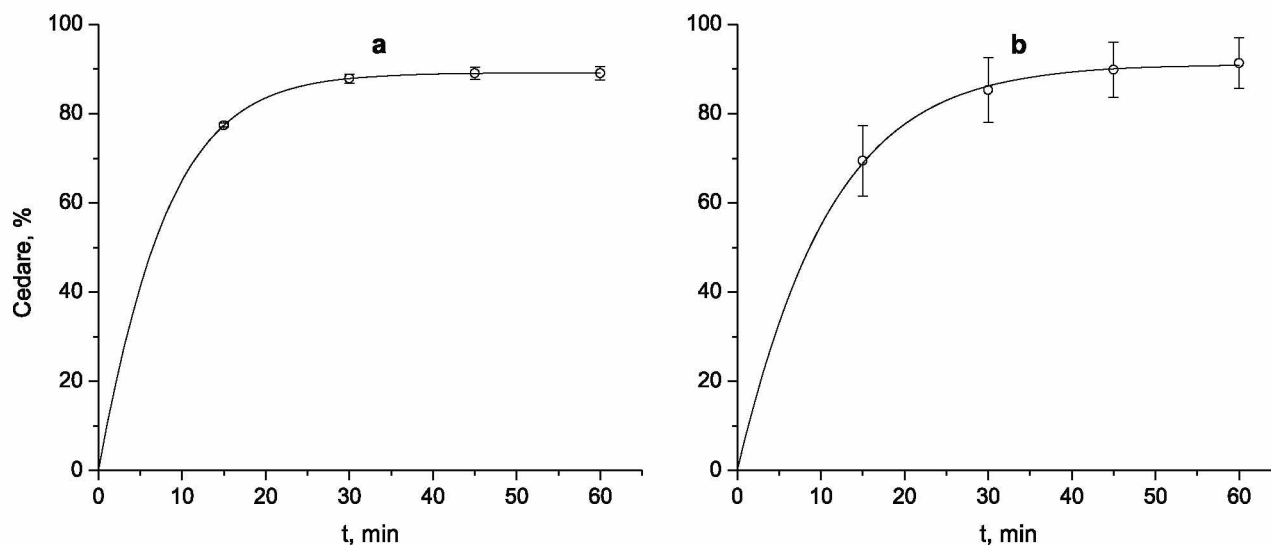


Fig. 1. Cinetica dizolvării a comprimatelor (a) și capsulelor (b) cu hiperforină de dietilamoniu în mediu cu Triton X-100 0,5% și acid acetic 0,2%. Aproximarea cu funcția Boltzman.

Analiza se efectuează conform prevederilor Farmacopeei Europene (*Ph. Eur.*, 2.9.3.), utilizând aparatul II de dizolvare (cu palete). Mediul de dizolvare – soluție Triton X-100 0,5% și acid acetic 0,2%; volumul mediului – 500 ml

Concluzii

Din cauza solubilității reduse a hiperforinei de dietilamoniu, majoritatea mediilor farmaceutice sunt inaplicabile pentru testul de dizolvare a formelor farmaceutice cu această substanță activă. Utilizarea

pentru doza 50 mg și 900 ml pentru doza 100 mg; temperatura – $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; viteza de rotație a paletelor – 100 rpm; durata dizolvării – 30 min în cazul comprimatelor sau 45 min în cazul capsulelor, timp în care trebuie să se dizolve cel puțin 75% din doza nominală.

substanței tensioactive neionogene Triton X-100 a permis de a elabora compoziția mediului și tehnica de lucru pentru testul de dizolvare a formelor farmaceutice solide cu hiperforină de dietilamoniu. Testul elaborat poate fi inclus în documentația analitico-normativă.

Bibliografie

1. Casian I., Casian A. Obținerea sării dietilamoniu de hiperforină din herba de sunătoare (*Hypericum perforatum L.*). *Intellectus*. 2013, nr. 2, p. 95-97.
2. Casian I., Casian A., Valica V. Standardizarea substanței farmaceutice hiperforină de dietilamoniu. *Bul. Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 1(46) 2015, p. 451-455.
3. Fotaki N., Brown W., Kochling J., Chokshi H., Miao H., Tang K., and Gray V. Rationale for Selection of Dissolution Media: Three Case Studies. *Dissolution Technologies*. August 2013. <http://dx.doi.org/10.14227/DT200313P6>
4. FDA-Recommended Dissolution Methods. *Dissolution Methods*. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_getallData.cfm