

CZU: 615.234.015.154

FORMULAREA ȘI STUDIUL | FORMULATION AND STUDY COMPRIMATELOR RETARD CU TEOFILINĂ | OF THEOPHILINE DELAYED TABLETS

Katya Alhalabi¹, Abdalah Halabi², Alexandru Znagovan¹

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova;

²HamaPharma, Hama, Syria

Autor corespondent: alexandru.znagovan@usmf.md

Abstract. Theophylline, administered in appropriate doses and in a regular way is a very effective remedy in the treatment of asthma, chronic obstructive pulmonary disease in moderate or severe forms. The formulation of drugs with sustained, prolonged, controlled release significantly influences not only the therapeutic profile and efficacy, but also the compliance of medicament users by reducing the dose and frequency of the drug administration, ensuring the maintenance of blood levels, the possibility of diminishing both the irritating effect of the drug on the gastrointestinal tract and the manifestation of the main side effects.

Keywords: theophylline retard tablets, formulations, manufacturing technology, medicines.

Rezumat. Teofilina, administrată în doze adecvate și în mod regulat este un remediu foarte eficient în tratamentul astmului bronșic, bolii pulmonare obstructive cronice în formă moderată sau severă. Formularea medicamentelor cu eliberare (cedare) susținută, prolongată, controlată influențează semnificativ nu numai profilul și eficiența lor terapeutică, dar în egală măsură și complianța pacienților consumatori de medicamente prin posibilitatea de a reduce doza și frecvența administrării medicamentului, asigurarea menținerii nivelului concentrației în sânge, posibilitatea de a diminua atât efectul iritant al medicamentului asupra tractului gastro-intestinal, cât și manifestarea principalelor efectelor secundare.

Cuvinte cheie: comprimate retard cu teofilină, formulare, tehnologie de fabricare, medicament.

ACTUALITATE

Conform OMS (Organizația Mondială a Sănătății) circa 235 de milioane de oameni pe glob suferă de astm bronșic, peste 65 de milioane de oameni suferă de boala pulmonară obstructivă cronică în formă moderată sau severă. Astmul este cea mai frecventă boală cronică și la copii. Teofilina, administrată în doze adecvate și în mod regulat este una dintre cele mai eficiente substanțe medicamentoase în tratamentul acestor maladii.

Formularea medicamentelor cu eliberare (cedare) susținută, prolongată, controlată influențează semnificativ eficiența lor terapeutică. Eliberarea, cedarea substanței active în cantitate adecvată stabilește concentrația inițială sanguină necesară (doza terapeutică) răspunsului terapeutic dorit, apoi, la intervale egale de timp, cantități suplimentare eliberate cu viteza și rata care asigură menținerea nivelului sanguin constant (concentrația de întreținere) constituie, credem, obiectivul principal al formulării unor astfel de medicamente. Mai mult ca atât, aceste forme au fost concepute special pentru a ceda, elibera substanța activă lent, pînă la câteva ore, cu dublu scop: pentru a proteja substanțele medicamentoase de mediul agresiv acid din stomac și, deseori invers, pentru a proteja mucoasa stomacală de efectele iritante ale substanțelor medicamentoase. Avantajele cheie dovedite ale acestor forme și tehnici farmaceutice sunt: toxicitate redusă, prolongarea acțiunii și efectului terapeutic, diminuarea prizelor, dozelor administrate, a efectelor secundare severe.

Utilizată, majoritar, în forme farmaceutice orale solide, în special cu eliberare lentă, teofilina reprezintă un bronhodilatator eficient care facilitează respirația, relaxând și deblocând pasajele de aer către plămâni. Denumirea comprimatelor cu eliberare prelungită conține de obicei prefixul „long”, „depo” sau „retard”. Ca și în cazul altor medicamente cu indice terapeutic îngust (ITI), cele cu teofilină, pentru a evita efectele adverse severe, necesită monitorizarea continuă, în dinamică a concentrațiilor plasmatice (serice).

Scopul lucrării. De a pune în atenție abordările și progresul în fabricarea comprimatelor retard cu teofilină, cu specificarea particularităților influenței excipienților specifici asupra formulei, tehnologiei de fabricare, calității, a interacțiunii în asigurarea promptă al mecanismului lor lent de acțiune.

MATERIALE ȘI METODE

Analiză sistematică bazată pe interogarea bazei de date PubMed, motorului de căutare Google, Google Scholar recherche académiques, reviste științifice, cum ar fi „International Journal of Pharmaceutics”, „Pharmaceutical Chemistry Journal” ș.a., utilizând cuvinte cheie adecvate studiului și evaluarea manuală a articolelor returnate.

REZULTATE

Despre frecvența și accesibilitatea utilizării teofilinei în studiile fundamentale medicale și farmaceutice vorbesc rezultatele interogării: motorului de căutare - Google care identifică aproximativ 1.060.000 rezultate (0,41 secunde) despre *teofilina*, aproximativ 37.700 surse rezultate despre *preparate, remedii cu conținut de teofilina*, PubMed deschide accesul la 33.455 rezultate despre *teofilina* și 4.995 rezultate despre *medecines with teofilina*, iar Google Scholar recherche académiques - environ 14 600 résultats (0,05 s) despre *teofilină* și - environ 5 440 résultats (0,11 s) despre *medecines with teofilina*.

Pentru a realiza eliberarea controlată a medicamentelor au fost utilizate tehnici și tehnologii diferite cum ar fi: tip-matrice din substanțe și materiale insolubile în apă, cum ar fi, spre exemplu, etilceluloza. Alt mecanism, diferit de cel menționat, se atestă la Eudragit®, care este capabil să încetinească vizibil difuzia substanțelor medicamentoase din contul proprietății sale de gonflare și permeabilității sporite. [1]

Alt mod de a realiza formulări cu eliberare prelungită, în industrie, este acoperirea comprimatelor cu învelișuri - fiind printre cele mai eficiente metode moderne utili-

zate pentru eliberarea controlată, susținută a dozei de substanță medicamentoasă. În acest scop, servesc diferiți polimeri, ca de exemplu, ceara de albine. Acoperirea comprimatelor cu ceară poate fi realizată, fie la rece, prin aplicare după dizolvarea ei într-un solvent adecvat, fie, la cald, prin acoperire cu un strat fin de ceară topită. Alte rezultate, denotă că Eudragit RS și RL sunt polimerii adecvați fabricării microcapsulelor cu teofilină cu eliberare susținută, obținute prin metoda de coacervare, utilizate în raport de 1: 1, solventul de spălare utilizat fiind hexanul. [2]

Formularea comprimatelor retard cu teofilină a constat din mai multe etape de selectare și analizate în funcție de proprietățile cerute de prescripție a listei substanțelor auxiliare, în care se aflau: amidon, celuloza microcristalina MCC 102, talc, stearatul de magneziu, ș.a. Pentru a controla și a asigura eliberarea teofilinei în compoziția comprimatelor a fost inclus polimetil metacrilatul (Eudragit L100-55), aprobat și utilizat pe scară largă în industria farmaceutică. [3]

Formula elaborată finală și reprezentarea cantitativă a substanțelor auxiliare în compoziția comprimatelor retard include lista din 5 substanțe auxiliare asociate cu teofilina (tabelul 1).

Tabelul 1. Compoziția comprimatelor retard cu teofilină

API/Excipient	Code	%
Theophylline anhydrous	A109	80
Eudragit L100-55	EX034	10
MCC 102	EX003	6
Talc	EX024	3
Mg St	EX018	1
Methanol	EX027	-
TOTAL		100

Procesul tehnologic de fabricare al comprimatelor retard cu teofilină a inclus 9 principale etape tehnologice:

- 1) Pregătirea materiilor prime,
- 2) Dizolvare (Eudragit L100-55 + metanol),
- 3) Amestecare (teofilina a/h + MCC),
- 4) Granularea umedă (teofilina a/h + MCC + Eudragit L100-55),
- 5) Uscare granule,
- 6) Uniformizarea și pudrarea granulelor (sită cu d=0,8 mm + talc + Mg stearat),
- 7) Presare (matrița cu d=12 mm, P= 9 kN/cm²),
- 8) Controlul calității,
- 9) Ambalare.

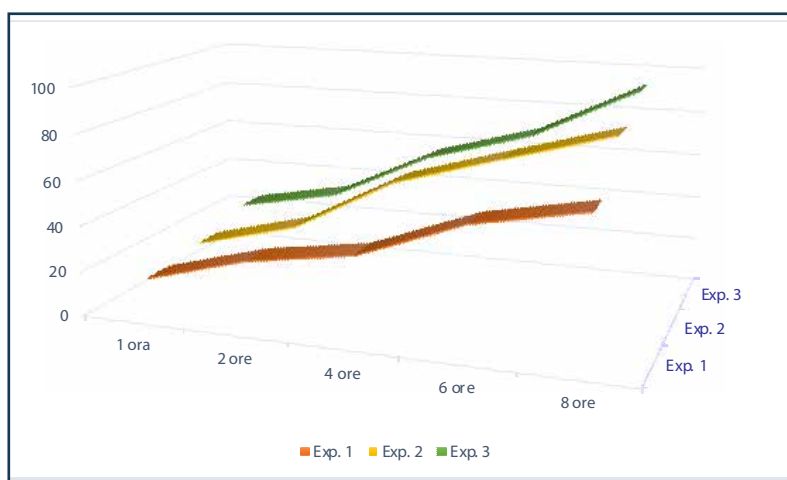
Procesul de fabricare și control al calității comprima-

telor retard cu teofilină include mai multe puncte și etape de control al proceselor și operațiilor tehnologice. Astfel, uniformizarea și pudrarea granulelor a fost realizată cu ajutorul unei site cu d=0,8 mm, presarea a avut loc în matrița cu d=12 mm, cu diferite valori ale forței de presare P = 6, 9, 14 kN/cm². Masa medie, rezistența mecanică, dezagregarea și testul de dizolvare în mediul acid (stomach), neutru (duoden) și alcalin (intestin) au fost efectuate conform metodelor și tehnicilor descrise în BPh 2020. Rezultate selective ale acestor determinări sunt prezentate în tabelul 2.

Simultan au fost petrecute teste de control și verificarea a timpului de eliberare (cedare) a teofilinei din trei formulări testate de comprimate retard cu teofilină (figura 1).

Tabelul 2. Rezultate selective ale testelor de calitate și timp de dizolvare

API și numărul experiment	Masa per comprimat, mg	Forța de presare, Kg/cm ²	%				
			În HCl, pH=1.2		În soluție-tampon, pH=6.8		
			1 ora	2 ore	4 ore	6 ore	8 ore
Teofilina 400mg Exp. 1	500	6	15.4	28.3	35.6	53.5	62.7
Teofilina 400mg Exp. 2	500	14	18.3	30.4	55.4	69.4	82.8
Teofilina 400mg Exp. 3	500	9	25.1	34.2	56.6	70.0	93.4


Figura 1. Timpul și intervalul de eliberare (cedare) a teofilinei din trei formulări de comprimate cu eliberare susținută

CONCLUZII

Formularea comprimatelor retard cu teofilină include 5 substanțe auxiliare asociate și compatibile cu teofilina a/h. Eliberarea (cedarea) prelungită eficientă a teofilinei este asigurată în comprimate de prezența polimerului polimetil metacrilat (Eudragit L100-55). Procesul de fabricare al comprimatelor retard cu teofilină se realizează prin metoda de granulare umedă, și include 9 etape tehnologice. Important este, că timpul de eliberare (cedare) a teofilinei din comprimate este direct proporțională cantității polimerului polimetil metacrilat (Eudragit L100-55) și excipienților utilizați.

BIBLIOGRAFIE

- Peter J. Barnes, Theophylline New Perspectives for an Old Drug, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002, 167(6), pp. 813-818.
- Solmaz Ghaffari, Preparation and Evaluation of Theophylline Sustained Release Microcapsules Using Coacervation, *Journal of Dispersion Science and Technology*, 2012, 33(9):1332-1335.
- Kumar, A. ., & Goyal, N. Design, Development and Evaluation of Extended Release Tablets of Anti-asthmatic Agents using various Polymers. *International Journal of Research and Development in Pharmacy & Life Sciences*, 2018, 7(4), 3050 - 3054.
- R. Wulff, C.S. Leopold, Coatings from blends of Eudragit® RL and L55: A novel approach in pH-controlled drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014 476:1-2, pages 78-87.
- R. I. Mustafin, V. L. Bobyleva, V. A. Kemenova, Potential carriers for controlled drug delivery based on Eudragit® EPO/L100 - 55 interpolyelectrolyte complexes. part 2: comparative evaluation of diffusion transport properties. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2010, 44:7, pages 391-395.