

# CHIMIE GENERALĂ ȘI FARMACEUTICĂ. TEHNOLOGIA MEDICAMENTELOR

---

## OPTIMIZAREA FORMULĂRII COMPRIMATELOR ORODISPERSABILE CU MALEAT DE CLORFENIRAMINĂ

Allaa M. Fathi Baroud<sup>1</sup>, Octavian Diug<sup>2</sup>, Eugen Diug<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra Tehnologia medicamentelor, <sup>2</sup>Laboratorul Tehnologie farmaceutică și transfer tehnologic al Centrului Științific în domeniul Medicamentului a USMF „Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### *Optimization of the formulation orodispersable tablets of chlorpheniramine maleate*

The purpose of this research was to develop mouth dissolve tablets of Chlorpheniramine maleate. Tablets were prepared by direct compression. The tablets were evaluated for disintegration time and hardness test. In the investigation, a 3<sup>2</sup> full factorial design was used to investigate the joint influence of 2 formulation variables: amount of Croscarmellose sodium and Lactose. The results of multiple linear regression analysis revealed that for obtaining of a rapidly disintegration dosage form, tablets should be prepared using an optimum concentration of Lactose and higher percentage of Croscarmellose sodium.

### Rezumat

Au fost cercetate comprimatele orodispersabile cu maleat de clorfeniramină, preparate prin comprimare directă. A fost evaluat timpul de dezagregare și rezistența mecanică. Pentru optimizarea formulării a fost folosit designul factorial deplin randomizat 3<sup>2</sup>. Croscarmeloza sodică și lactoza au fost selectate ca variabile independente.

În rezultatul analizei multiple regresionale a fost relevat raportul optimal al cantităților de croscarmeloză și lactoză care permit obținerea valorilor scontate ale timpului de dezagregare și al rezistenței mecanice a comprimatelor cu dezagregare rapidă.

**Cuvinte cheie:** maleat de clorfeniramină, croscarmeloză sodică, lactoză, comprimate orodispersabile, design factorial.

### Actualitatea

Comprimatele pentru unele categorii de pacienți sunt dificil de înghițit și, deseori, medicamentele prescrise nu sunt folosite, în mod particular, situația referindu-se la tratamentul în *geriatrie și psihiatrie*. Pe lângă aceasta, unele medicamente sunt intens metabolizate în ficat și astfel se diminuează cu mult biodisponibilitatea lor [6,9]. Datorită ultimelor realizări din domeniul tehnologiei farmaceutice, manifestate prin elaborarea de comprimate cu dezagregare, dizolvare și absorbție rapidă în cavitatea bucală (CDAR), aceste inconveniente sunt înlăturate [4, 11, 14]. Comprimatele în cauză sunt oficializate în *European Pharmacopoeia* sub denumirea „*Orodispersible tablets*”.

CDAR sunt rapid dezintegrate/dispersate și/sau dizolvate în salivă fără a folosi apa. Timpul de dispersare sau dizolvare în salivă durează de la câteva secunde până la două minute.

Au fost elaborate un șir de metode de preparare a comprimatelor orodispersabile, descrise anterior în articolul de sinteză publicat de către autori (Diug E., coaut., 2007). Una din metodele de perspectivă de fabricare a CDAR este comprimarea directă cu folosirea de superdezagreganți. Cei mai utilizați superdezagreganți sunt *croscarmeloza sodică*, *crospovidona* și *glicolatul de amidon sodic*, produși hidrosolubili ce posedă o capacitate apreciabilă de îmbibare, o activitate capilară înaltă, și asigurând o spontană și deplină dezagregare, fără formare de gel [11, 14].

Clorfeniramina este un antihistaminic  $H_1$  al cărei efect se datorează inhibării competitive a receptorilor histaminici  $H_1$ . În doze uzuale prezintă un efect sedativ slab (histaminergic și adrenolitic central); un efect anticolinergic moderat. Clorfeniramina este absorbită bine după administrare orală. Durata de acțiune este cuprinsă între 4-8 ore. Este legat de proteinele plasmatică în proporție de 72% și persistă în plasma sanguină până la 24 de ore liber sau sub formă de metaboliți. Aceasta ne vorbește despre o probabilă depozitare tisulară, ceea ce direct ne indică și la o valoare mare a volumului de distribuție, egală cu 250% din masa corporală [3,7,8,10]. Se **metabolizează intensiv hepatic**, calea principală, fiind N-dealchilarea, și se elimină pe cale renală într-un interval de 24 ore sub forma de metaboliți, în principal, mono- și didesmetil clorfeniramină. Cu urina se elimină doar 1-3% de clorfeniramină nemodificată [12,13].

### Obiectivele

Pentru a micșora efectul primului pasaj hepatic al clorfeniraminei s-a pus scopul de a elabora formula și tehnologia comprimatelor orodispersabile.

### Material și metode

Substanța activă: *maleat de clorfeniramină* (Ph.Eur.). Substanțele auxiliare folosite în studiu: *croscarmeloză sodică* (Ph.Eur.); *lactoză monohidrat* (Pharmatose® 110M, BASF); *stearat de magneziu* (Magnesium stearate, Barlocher GmbH); *talc* (Ph. Eur.).

Comprimatele au fost obținute prin presarea directă la presa hidraulică, la valoarea forței de comprimare egală cu 200 N, diametrul comprimatelor fiind de 6 mm, iar masa unui comprimat de 100 mg. **Rezistența mecanică** a comprimatelor a fost determinată cu dispozitivul *hardnes tester TBH 28 ERWEKA Co. LTD*. **Timpul de dezagregare al comprimatelor** a fost evaluat la dispozitivul *tablet disintegration tester ELECTROLAB ED 2 SAPO* cu folosirea discurilor de ghidare. În acest studiu a fost folosit designul factorial deplin randomizat  $3^2$ . Conform acestui model au fost evaluați 2 factori a câte 3 nivele fiecare, efectuând 9 combinații posibile [2, 4]. Croscarmeloza sodică ( $X_1$ ) și lactoza ( $X_2$ ) au fost selectate ca variabile independente. Timpul de dezagregare și rezistența mecanică (parametri de optimizare) au fost selectate ca variabile dependente ( $Y$ ) [2,5]. Conținutul restului de componente pentru un comprimat a fost constant pentru toate formulările: maleat de clorfeniramină – 4 %; stearat de magneziu – 1% și talc – 0,2%.

### Rezultate și discuții

În calitate de diluant a fost selectată lactoza care este solubilă, puțin sensibilă la umiditate și raport eficiență/cost înalt. Cercetările experimentale preliminare au fost efectuate pe bază de comprimate orodispersabile „placebo”, în calitate de superdezagregant folosind *croscarmeloza sodică*. Ca excipient au fost utilizată lactoza monohidrat. Pentru cercetările de mai departe s-au propus formulele comprimatelor cu conținut de croscarmeloză sodică, având parametri de dezagregare și rezistență mecanică caracteristici comprimatelor orodispersabile [1].

Reieșind din cele expuse, au fost formulate 5 loturi de comprimate, folosind croscarmeloza sodică și lactoza (excipient de bază). Pentru îmbunătățirea calității amestecului de comprimat s-a apelat și la alte substanțe auxiliare, precum stearatul de magneziu (1%) și talcul (0,2%), ca lubrifianți. Conținutul maleatului de clorfeniramină pe comprimat – 4 mg.

Formulele comprimatelor cercetate sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

## Formulele comprimatelor orodispersabile cu maleat de clorfeniramină

Denumirea componentelor	Codul formulelor/cantitățile componentelor (mg)				
	<i>C1</i>	<i>C2</i>	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>C5</i>
Maleat de clorfeniramină	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Croscarmeloză sodică	5,0	10,0	15,0	20,0	30,0
Lactoză monohidrat	89,8	84,8	79,8	74,8	64,8
Stearat de magneziu	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Talc	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Masa totală	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Valorile parametrilor de optimizare					
Rezistența mecanică, Kp	15,51±0,32	12,63±0,21	8,38±0,41	6,34±0,32	5,12±0,15
Dezagregarea, sec	154,5±2,34	136±2,34	101,5±4,36	75±2,24	60,5±1,26

Pentru experiențe a fost selectată o singură valoare a presiunii de comprimare, deoarece acest factor poate influența semnificativ rezistența mecanică și timpul de dezagregare. Au fost determinați 2 parametri importanți: dezagregarea și rezistența mecanică. Datele din tabel demonstrează că, odată cu creșterea cantității de croscarmeloză sodică de la 5 până la 30 % și micșorării cantității de lactoză de la 89,8% până la 64,8% (formulele S<sub>1</sub> – S<sub>5</sub>), are loc scăderea valorilor timpului de dezagregare de la 154,5±2,34 – la 60,5±1,26 sec., iar rezistența mecanică de la 15,51±0,32 – la 5,12±0,15 kP. Aceste rezultate ne-au sugerat modalitatea selectării valorilor nivelurilor de jos și de sus ale croscarmelozei și lactozei, ca factori variabili independenți în optimizarea formulării comprimatelor cu folosirea designului factorial. **Designul factorial.** Cantitățile de crospovidonă ( $X_1$ ) și lactoză ( $X_2$ ) au fost selectate ca variabile independente în designul factorial deplin 3<sup>2</sup>. Modelul statistic încorporează termeni polinomiali care au fost folosiți pentru estimarea răspunsurilor (ec.1).

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2 + b_{11}X_1^2 + b_{22}X_2^2 \quad (\text{model deplin}) \quad (1)$$

în care  $Y$  este variabila dependentă,  $b_0$  – media aritmetică a răspunsurilor a 9 experiențe,  $b_1$  – coeficientul de estimare a factorului  $X_1$  și  $b_2$  – respectiv a factorului  $X_2$ .

Tabelul 2

Designul factorial deplin 3<sup>2</sup>

Codul loturilor	Nivelele variabile în loturile codificate		Timpul de dezagregare sec	Rezistența mecanică K <sub>p</sub>
	X <sub>1</sub> (mg)	X <sub>2</sub> (mg)		
B1	-1	-1	65,0±2,20	3,2±0,18
B2	-1	0	142,7±2,54	12,1±0,26
B3	-1	+1	160,3±3,08	14,5±0,29
B4	0	-1	73,2±1,92	4,3±0,28
B5	0	0	102,5±2,46	7,3±0,25
B6	0	+1	120,7±2,16	8,2±0,21
B7	+1	-1	55,2±2,04	3,5±0,31
B8	+1	0	90,7±2,86	5,3±0,28
B9	+1	+1	82,0±2,65	4,7±0,29
Valorile componentelor codificate				
Codurile valorilor	X <sub>1</sub> (croscarmeloză sodică,mg)	X <sub>2</sub> (lactoză,mg)	Denumirea nivelurilor	
-1	10	15	Nivel de jos	
0	20	30	Nivel de bază	
+1	30	45	Nivel de sus	

Efectul cel mai mare ( $X_1$  și  $X_2$ ) reprezintă rezultatul mediu al schimbării unui factor de la cele mai mici până la cele mai mari valori. Interacțiunea termenilor  $X_1X_2$  demonstrează în ce măsură se modifică răspunsul atunci când se schimbă concomitent valorile ambilor factori. Termenii polinomiali  $X_1^2$  și  $X_2^2$  includ investigațiile nelinearității. Timpul de dezagregare și rezistența mecanică pentru 9 serii (B<sub>1</sub> până la B<sub>9</sub>) reprezintă variații de la 55 – la 160 sec și de la 3,2 – la 14,5 kP, respectiv. Rezultatele obținute demonstrează că valorile timpului de dezagregare și ale rezistenței mecanice depind de variabilele independente selectate (tab.2).

Coefficienții de estimare a timpului de dezagregare și a rezistenței mecanice sunt prezentați în tabelul 3, iar rezultatele analizei variabilelor (ANOVA) – în tabelul 4.

Tabelul 3

Sumarul rezultatelor analizei regresionale

<i>Coefficienții de estimare pentru timpul de dezagregare</i>						
<i>Răspunsul (timpul de dezagregare)</i>	$b_0$	$b_1$	$b_2$	$b_{11}$	$b_{22}$	$b_{12}$
Model deplin	- 46,0222	0,5500	9,0744	0,0218	- 0,0780	- 0,1308
Model redus	- 24,8333	-	6,2611	-	- 0,0781	- 0,0902
<i>Coefficienții de estimare pentru rezistența mecanică</i>						
<i>Răspunsul (rezistența mecanică)</i>	$b_0$	$b_1$	$b_2$	$b_{11}$	$b_{22}$	$b_{12}$
Model deplin	- 6,1777	- 0,0133	1,0077	0,0062	- 0,0081	- 0,0168
Model redus	- 6,3068	-	1,0087	0,0059	- 0,0081	- 0,0168

Realizând matricea planului multifactorial, folosind ecuația polinomială de ordinul 2 (ec.1) s-a obținut ecuația regresiei liniare a procesului de optimizare pentru *timpul de dezagregare* (ec.2).

Tabelul 4

Rezultatele analizei varianței (testul ANOVA)

<i>Pentru timpul de dezagregare, sec</i>					
	DF	SS	MS	F	$R^2$
<b>Regresia</b>					
<i>Model deplin</i>	5	10167,63	2033,52	11,91	0,9521
<i>Model redus</i>	3	9876,43	3292,14	44,26	0,9637
<b>Eroare</b>					
<i>Model deplin</i>	3	9984,45	3328,15	23,94	0,9349
<i>Model redus</i>	5	695,18	139,04	-	-
<i>Pentru rezistența mecanică, kP</i>					
	DF	SS	MS	F	$R^2$
<b>Regresia</b>					
<i>Model deplin</i>	5	122,66	24,41	19,00	0,9694
<i>Model redus</i>	4	122,09	30,52	31,65,95	0,9693
<b>Eroare</b>					
<i>Model deplin</i>	3	3,85	1,28	-	-
<i>Model redus</i>	4	3,85	0,96		

Notă: DF – gradele de libertate; SS – suma pătratelor; MS – media pătratelor; F – raportul Fisher;  $R^2$  - coeficientul de corelație (raportul dintre suma pătratelor de regresie și totalul sumei pătratelor).

S-a urmărit obținerea unei valori a timpului de dezagregare cât mai mică posibil ( $Y_1$ ), totodată păstrând o valoare acceptabilă a rezistenței mecanice a comprimatelor ( $Y_2$ ).

$$Y_1 = -46,022 + 0,550X_1 + 9,074X_2 - 0,131X_1X_2 + 0,022X_1^2 - 0,078X_2^2 \quad (2)$$

Deoarece  $F=11,91$  (criteriul Fisher),  $p<0,05$ , iar  $R^2=0,9521$ , ecuația obținută descrie adecvat experiența. Evaluarea statistică a rezultatelor confirmă că toți coeficienții sunt semnificativi și pot fi incluși în ecuație. O influență considerabilă asupra timpului de dezagregare în direcția micșorării valorii lui o are croscarmeloza sodică, posedând o valoare mai mică a coeficientului ( $b_i=+0,550$ ), pe când lactoza influențează parametrul respectiv în direcția creșterii acestuia ( $b_i=+9,074$ ).

În același mod s-a obținut ecuația regresiei liniare pentru rezistența mecanică (ec.3).

$$Y_2 = -6,177 - 0,013X_1 + 1,008X_2 - 0,017X_1X_2 + 0,006X_1^2 - 0,008X_2^2 \quad (3)$$

Deoarece  $F=19,00$  (criteriul Fisher),  $p<0,05$ , iar  $R^2=0,9694$ , ecuația obținută descrie adecvat experiența. Evaluarea statistică a rezultatelor confirmă că toți coeficienții sunt semnificativi și pot fi incluși în ecuație. O influență însemnată asupra rezistenței mecanice în direcția măririi valorii lui o are lactoza, posedând o valoare mai mare a coeficientului ( $b_2=+1,008$ ), pe când croscarmeloza sodică influențează parametrul respectiv în direcția micșorării acestuia ( $b_1= -0,013$ ). Conform acestor ecuații s-au obținut următoarele valori ale parametrilor supuși optimizării: timpul de dezagregare cel mai mic egal cu 65,22 sec. (rezultat scontat); rezistența mecanică pentru valoarea respectivă egală cu 4,32 kP. (rezultat acceptabil).

### Concluzie

În rezultatul analizei designului factorial deplin  $3^2$  a fost relevat raportul optimal al cantităților de croscarmeloză sodică și lactoză, care permit obținerea valorilor scontate ale timpului de dezagregare și ale rezistenței mecanice a comprimatelor orodispersabile cu maleat de clorfeniramină.

### Bibliografie

1. Baroud Allaa M.Fathi, *Studiul fizic al comprimatelor cu dezagregare rapidă în cavitatea bucală*. Revista Farmaceutică a Moldovei, 2008, nr. 1-2, p. 24-28.
2. Bolton S., *Pharmaceutical Statistics*. 2nd ed. New York, NY: Marcel Decker Inc., 1990, 234 p.
3. Chen X, Ji Z.L., Chen Y.Z.: TTD: Therapeutic Target Database. *Nucleic Acids Res.* 2002, vol. 30, no.1, p. 412-415.
4. Diug E., Diug O., Allaa M. Fathi Baroud, *Comprimate cu dezagregare și dizolvare rapidă*. Revista Farmaceutică a Moldovei, 2007, nr. 1-4, p. 22-34.
5. Franz R.M., Browne J.E., Lewis A.R., *Experiment design, modeling and optimization strategies for product and process development*. In: Libermann H.A., Reiger M.M., Banker G.S., eds. *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*. Vol.1, New York, NY: Marcel Decker Inc.; 1988, p. 427-519.
6. Guidance for Industry. *Orally disintegrating tablets*. FDA. Center for Drug Evaluation and Research, Chemistry, April 2007, 6 p.
7. Hasenohrl RU, Kuhlen A, Frisch C. Et all. Comparison of intra-accumbens injection of histamine with histamine H1-receptor antagonist chlorpheniramine in effects on reinforcement and memory parameters. *Behav Brain Res.* 2001, vol. 124, no. 2, p.203-211.
8. Nicholson AN, Pascoe PA, Turner C, et all. Sedation and histamine H1-receptor antagonism: studies in man with the enantiomers of chlorpheniramine and dimethindene. *Br J Pharmacol.* 1991, vol. 104, no.1, p. 270-276.
9. Reddy, L. H., Ghosh, B., Rajneesh. *Fast dissolving drug delivery systems: a review of the literature*. *Indian J. Pharm. Sci.* 2002, vol. 64, No.4, p. 331-336.

10. Salata J.J., Jurkiewicz N.K., Wallace A.A. et all. Cardiac electrophysiological actions of the histamine H1-receptor antagonists astemizole and terfenadine compared with chlorpheniramine and pyrilamine. *Circ Res.* 1995, vol. 76, no.1, p. 110-119.
11. Shu Toshfusa, Suzuki Hideshi, Hironaka Kenji, Ito Kunio. *Studies of rapidly disintegrating tablets in the oral cavity using co-ground mixtures of mannitol with crospovidone.* *Chem. Pharm. Bull.*, 2002, Vol. 50, No. 2, p. 193-198.
12. Tagawa M, Kano M, Okamura N. Et all. Neuroimaging of histamine H1-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography (PET): a comparative study of ebastine, a second-generation antihistamine, and (+)-chlorpheniramine, a classical antihistamine. *Br J Clin Pharmacol.* 2001, vol. 52, no. 5, p.501-509.
13. Yasuda SU, Wellstein A, Likhari P. Et all. Chlorpheniramine plasma concentration and histamine H1-receptor occupancy. *Clin Pharmacol Ther.* 1995, vol. 58, no.2, p. 210-220.
14. Yoshio, K., Masazumi, K., Shuichi A., and Hiroaki N. *Evaluation of rapidly disintegrating tablets manufactured by phase transition of sugar alcohols.* *J. Control. Release*, 2005, Vol. 105, No.1-2, p.16-22.

## ASPECTE BIOFARMACEUTICE ȘI FARMACOCINETICE DE ADMINISTRARE A SPIRONOLACTONEI LA COPII

**Rodica Solonari<sup>1</sup>, Octavian Diug<sup>2</sup>, Ecaterina Cozlovski<sup>1</sup>**

Catedra Tehnologia medicamentelor<sup>1</sup>; Laboratorul de Tehnologie farmaceutică și transfer tehnologic al Centrului științific în domeniul medicamentului<sup>2</sup>

### Summary

#### *Biopharmaceutical and pharmacokinetical appearances of the spironolactone in children*

We present a description of the biopharmaceutical aspects of Spirolactone use in children, analyzing their structural-molecular properties and the importance of these parameters in order to optimize the pharmacotherapy. Spirolactone pharmacokinetics in children and the necessity of elaboration of pharmaceutical forms for children in respective doses are presented.

### Rezumat

Este prezentat studiu privind aspectele biofarmaceutice ale utilizării Spirolonactonei la copii, analizând proprietățile structural-moleculare și importanța acestor parametri în vederea optimizării farmacoterapiei. De asemenea este prezentată farmacocinetica Spirolonactonei la copii și necesitatea elaborării formelor medicamentoase pentru copii în dozele respective.

### Actualitatea

Spirolactona a fost obținută în 1959 ca un antagonist al aldosteronului (fig.1). Acesta crește excreția de ioni de sodiu, cloruri și apă, păstrând ionii de potasiu și magneziu. În ultimii ani, creșterea gradului de conștientizare a rolului de aldosteron în maladiile cardiovasculare, a condus la utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă. Canrenona este un metabolit activ al spironolactonei, care a fost sintetizat în același timp cu spironolactona [2, 3, ].

### Obiectivele

Scopul lucrării a fost de a evalua sub aspect biofarmaceutic și farmacocinetic spironolactona și argumentarea elaborării formelor farmaceutice ale substanței pentru copii.