

CHIMIE FARMACEUTICĂ ȘI CONTROLUL MEDICAMENTULUI

CEDAREA IN VITRO A CIPROFLOXACINEI ȘI ECONAZOLULUI DIN PICĂTURI AURICULARE COMBinate

Victoria Vîrlan², Elena Donici^{1,2}, Ecaterina Mazur^{1,2}, Vladimir Valica^{1,2}, Livia Uncu^{1,2}

¹Centrul Științific al Medicamentului,

²Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică,

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

Autor corespondent: virlan.victoria.sergiu@gmail.com

INTRODUCERE

Elaborarea și dezvoltarea combinațiilor cu doze fixe (CDF) de medicamente prezintă multe provocări, printre care se numără și biodisponibilitatea fiecărui component în parte, care este extrem de importantă. Deseori sunt raportate modificări ale vitezei de dizolvare *in vitro* și a biodisponibilității *in vivo* ale principiilor active (PA) individuale din CDF în comparație cu cea observată pentru formulările cu componente individuale ale aceluși PA [1]. PA din componența unui produs multicomponent diferă după greutate și mărime moleculară, proprietăți fizico-chimice, mărimea particulelor, solubilitate, etc. Acești factori, de rând cu natura și proprietățile excipienților din forma farmaceutică, sunt determinanți pentru biodisponibilitate. Biodisponibilitatea picăturilor auriculare exprimă capacitatea substanțelor de a trece prin membrane biologice, de a ajunge la țintă și de a-și exercita efectul farmacologic, care depinde și de de factorii fiziologici la locul de administrare [2].

SCOPUL LUCRĂRII

Evaluarea cedării *in vitro* a ciprofloxacinii și econazolului din picături auriculare combinate, care se află la etapa de cercetare preclinică în cadrul Centrului Științific al Medicamentului.

MATERIALE ȘI METODE.

A fost utilizată metoda celulelor de difuziune Frantz, cu utilizarea aparatului ELECTROLAB DISSOLUTION TESTER (Chem Lab, Belgia); parametrii setați pentru analiză: temperatura mediului – 37°C, viteza de rotație – 20 rotații/min, natura și volumul mediului – metanol, 250 ml. Volumul de prelevare – 5 ml la diferite intervale de timp, mediul analizat fiind suplinit cu câte 5 ml solvent după prelevare. S-a utilizat coșul rotativ acoperit din exterior cu celofan și fixat. Concentrația ambelor substanțe s-a determinat prin metoda spectrofotometrică UV-VIS, la spectrofotometrul UV-VIS Agilent 8453.

REZULTATE

Biodisponibilitatea ciprofloxacinii la aplicare topică auriculară din formulare monocomponentă este de

circa 86%. Nitratul de econazol este incorporat în premieră într-o formă otică, fiind important de a cerceta atât biodisponibilitatea lui individuală, cât și la administrare în combinație cu ciprofloxacină. Cercetările efectuate au arătat, că nitratul de econazol trece prin membrana semipermeabilă artificială de celofan destul de rapid, în primele 5 min – 67%, fiind observată o tendință de creștere lentă a concentrației până la 80% peste 60 de minute. Peste 90 min se atestă o concentrație de 81% de econazol în mediul de dizolvare, cu tendință de micșorare spre 120 min. În cazul clorhidratului de ciprofloxacină, studiile au arătat, că la combinarea cu econazol biodisponibilitatea este mai joasă în comparație cu cea a formelor monocomponente. În primele 5 min sunt cedate doar 15% din concentrația ciprofloxacinii; în timp, concentrația crește și atinge cote maxime (65%) după 2 ore.

CONCLUZII

S-a constatat că ciprofloxacină se va absorbi mai greu din forma farmaceutică, va avea o biodisponibilitate mai mică decât econazolul, totodată rata de excreție va fi mai mare, pe când econazolul se absoarbe foarte repede din forma farmaceutică și se elimină mai greu din organism, fapt datorat caracteristicilor fizico-chimice individuale. Estimativ, aceste divergențe nu vor împiedica atingerea unui efect farmacoterapeutic simultan antibacterian și antifungic aproximativ la 60-80 min după administrare.

Cuvinte cheie: biodisponibilitate, picături auriculare combinate, spectrofotometrie UV-VIS.

BIBLIOGRAFIE:

1. Bergmann JF. Review: fixed-dose drug combinations improve medication compliance compared with free-drug regimens. *Evid Based Med.* 2008;13:18.
2. EMEA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical development of fixed combination 4 medicinal products; 23 April 2015.

PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND CONTROL OF DRUGS

IN VITRO RELEASE OF CIPROFLOXACIN AND ECONAZOLE FROM COMBINED EAR DROPS

Victoria Vîrlan², Elena Donici^{1,2}, Ecaterina Mazur^{1,2}, Vladimir Valica^{1,2}, Livia Uncu^{1,2}

¹Scientific Center of Medicine,

²Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry,

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author: virlan.victoria.sergiu@gmail.com

INTRODUCTION

The development and development of fixed dose combinations (CDFs) of drugs presents many challenges, including the bioavailability of each component, which is extremely important. Changes in the in vitro dissolution rate and in-vivo bioavailability of individual active ingredients (APs) in CDF are often reported compared to that observed for individual component formulations of the same APs [1]. The PA in the composition of a multicomponent product differs according to weight and molecular size, physico-chemical properties, particle size, solubility, etc. These factors, along with the nature and properties of the excipients in the pharmaceutical form, are determinants of bioavailability. The bioavailability of ear drops expresses the ability of substances to pass through biological membranes, to reach the target and to exert their pharmacological effect, which also depends on the physiological factors at the site of administration [2].

AIM OF STUDY

Evaluation of the in vitro release of ciprofloxacin and econazole from combined ear drops, which is at the stage of preclinical research at the Scientific Center of Medicine.

MATERIALS AND METHODS

The Frantz diffusion cell method was used, using the ELECTROLAB DISSOLUTION TESTER (Chem Lab, Belgium); parameters set for analysis: ambient temperature - 37°C, rotational speed - 20 rotations/min, nature and volume of the medium - methanol, 250 ml. Sampling volume - 5 ml at different time intervals, the analyzed medium being supplemented with 5 ml of solvent after sampling. The rotating basket covered with cellophane on the outside and fixed was used. The concentration of both substances was determined by the UV-VIS spectrophotometric method, at the Agilent 8453 UV-VIS spectrophotometer.

RESULTS

The bioavailability of ciprofloxacin at topical atrial application in one-component formulation is

approximately 86%. Econazole nitrate is incorporated for the first time in an otic form, so it is important to investigate both its individual bioavailability and its administration in combination with ciprofloxacin. Research has shown that econazole nitrate passes through the artificial semipermeable cellophane membrane quite quickly, in the first 5 minutes - 67%, being observed a tendency to slowly increase the concentration to 80% over 60 minutes. After 90 minutes, there is a concentration of 81% econazole in the dissolution medium, with a tendency to decrease to 120 minutes. In the case of ciprofloxacin hydrochloride, studies have shown that in combination with econazole the availability is lower compared to that of the one-component forms. In the first 5 minutes only 15% of the concentration of ciprofloxacin is released; over time, the concentration increases and reaches maximum levels (65%) after 2 hours.

CONCLUSION

It was found that ciprofloxacin will be harder to absorb from the pharmaceutical form, will have a lower bioavailability than econazole, at the same time the excretion rate will be higher, while econazole is absorbed very quickly from the pharmaceutical form and eliminated more difficult from the body, due to individual physico-chemical characteristics. Estimated, these divergences will not prevent the achievement of a simultaneous antibacterial and antifungal pharmacotherapeutic effect approximately 60-80 min after administration.

Key words: bioavailability, combined ear drops, UV-VIS spectrophotometry.

BIBLIOGRAPHY

1. Bergmann JF. Review: fixed-dose drug combinations improve medication compliance compared with free-drug regimens. *Evid Based Med.* 2008;13:18.
2. EMEA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical development of fixed combination 4 medicinal products; 23 April 2015.