

CZU: 615.453.2.015.4

**METODE DE DETERMINARE A BIODISPONIBILITĂȚII
PULBERILOR COMBinate****Ecaterina MAZUR^{1,2}, Gabriela ANDRONACHI (PUMNEA)*²,
Vladimir VALICA^{1,2}**¹*Centrul Științific al Medicamentului*²*Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică**Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldova**Conducător științific: Vladimir VALICA*Autor corespondent*: gabi.pumnea@gmail.com

Introducere. Biodisponibilitatea (BD) este cantitatea de substanță activă (SA) care ajunge în circulația sistemică nemodificată sau în formă de metabolit activ cu manifestarea efectului terapeutic la locul de acțiune, precum și viteza cu care are loc acest proces. Evident, că pentru a oferi un efect terapeutic, nu este suficient ca substanța activă să între pur și simplu în organism. Este necesar ca doza corectă de substanță activă să ajungă la țintă și să-și exercite efectul. De aceea BD joacă un rol important în evaluarea eficacității medicamentului și poate fi evaluată prin metode *in vivo* (determinarea SA la locul de absorbție, de eliminare efectuată prin studiile farmacocinetice pe animale) și *in vitro* (determinarea SA în afara sistemului biologic, utilizând ca modele ale sistemelor biologice diverse culturi sau testul de dizolvare).

Scopul lucrării. Evaluarea metodelor de determinare a biodisponibilității formelor solide (pulberi combinate).

Material și metode. Pentru realizarea studiului au fost cercetate 31 articole științifice prin utilizarea bazelor de date: PubMed, MEDLINE, SciSearch, The Thomson Corporation și Cochrane Electronic Library.

Rezultate. Din sursele evaluate s-a stabilit, că pentru determinarea

BD *in vitro* cel mai frecvent este utilizat testul de dizolvare, folosind diferite medii farmaceutice: soluții cu pH 1,2; 4,5 și 6,8, care modelează mediile stomacului, duodenului și intestinului subțire. Volumul mediului de dizolvare este de obicei 500-1000 ml; în calitate de dispozitive pentru plasarea formei farmaceutice servesc coșul rotativ (capsule), palete (comprimate) sau celula de curgere (pulberi, granule), cu o viteză de rotație cuprinsă între 25-150 rpm. Temperatura este setată la $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ și se determină timpul, în care trebuie să se dizolve cel puțin 75% din doza nominală. În intervale de timp prestabilite, se prelevează mostre din lichidul de dizolvare și se măsoară concentrația SA cedate din forma farmaceutică solidă prin tehnici analitice, precum cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC) sau altele metode aplicabile pentru SA analizată. Pentru determinarea BD *in vitro* se mai utilizează metoda de transport transmembranar, modelarea farmacocinetică computerizată, metoda de dializă, sisteme de perfuzie intestinală. Există mai multe metode și tehnici utilizate pentru a evalua biodisponibilitatea *in vivo*. Printre acestea se numără studii clinice de biodisponibilitate, studiile farmacocinetice și de bioechivalență, metode de marcarea isotopică, studii de urmărire a excreției, studii de imagistică medicală, monitorizarea parametrilor farmacodinamici, sisteme de administrare controlată.

Concluzii. Rezultatele acestui studiu relevă, că este foarte important să se aleagă și să se combine metodele potrivite în funcție de obiectivele specifice ale cercetării sau dezvoltării unui medicament sau a unei substanțe active. De asemenea, trebuie avute în vedere aspectele etice și de siguranță în desfășurarea studiilor *in vitro* și *in vivo*.

Cuvinte cheie: biodisponibilitate, pulbere, test de dizolvare.

CZU: 615.453.2.015.4

METHODS OF DETERMINATION OF BIOAVAILABILITY OF COMBINED POWDERS

Ecaterina MAZUR^{1,2}, Gabriela ANDRONACHI (PUMNEA)*²,
Vladimir VALICA^{1,2}

¹Scientific Center of Medicine

*²Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry
Nicolaie Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy
Scientific adviser: Vladimir VALICA*

Corresponding author*: gabi.pumnea@gmail.com

Introduction. Bioavailability (BD) is the amount of active substance (SA) that reaches the systemic circulation unchanged or in the form of an active metabolite with the manifestation of the therapeutic effect at the site of action, as well as the speed with which this process occurs. Obviously, to provide a therapeutic effect, it is not enough for the active substance to simply enter the body. It is necessary for the correct dose of the active substance to reach the target and exert its effect. That is why BD plays an important role in the evaluation of drug efficacy and can be evaluated by methods in vivo (determination of SA at the site of absorption, elimination carried out by pharmacokinetic studies on animals) and in vitro (determination of SA outside the biological system, using as models of biological systems various cultures or the dissolution test).

Aim of the study. Evaluation of methods for determining the bioavailability of solid forms (combined powders).

Material and methods. To carry out the study, 31 scientific articles were researched using the following databases: PubMed, MEDLINE, SciSearch, The Thomson Corporation and Cochrane Electronic Library.

Results. From the evaluated sources, it was established that for the determination of BD in vitro, the dissolution test is most frequently used, using different pharmacopoeial media: pH 1.2 solutions; 4.5 and 6.8, which shape the stomach, duodenum and small intestine environments. The volume of the dissolution medium is usually 500-1000 ml; as devices for placing the pharmaceutical form serve the rotating basket (capsules), paddles (tablets) or flow cell (powders, granules), with a rotation speed between 25-150 rpm. The temperature is set to $37\pm 0.50^{\circ}\text{C}$ and the time is determined, in which at least 75% of the nominal dose must dissolve. At predetermined time intervals, the dissolution liquid is sampled and the concentration of SA released from the solid pharmaceutical form is measured by analytical techniques such as high performance liquid chromatography (HPLC) or other methods applicable to the analyzed SA. To determine BD in vitro, the transmembrane transport method, computerized pharmacokinetic modeling, dialysis method, intestinal perfusion systems are also used. There are several methods and techniques used to assess bioavailability in vivo. These include clinical bioavailability studies, pharmacokinetic and bioequivalence studies, isotopic labeling methods, excretion tracking studies, medical imaging studies, monitoring of pharmacodynamic parameters, controlled administration systems.

Conclusions. The results of this study reveal that it is very important to choose and combine the right methods according to the specific objectives of the research or development of a drug or an active substance. Ethical and safety aspects must also be considered in conducting in vitro and in vivo studies.

Key words: bioavailability, powder, dissolution test.