

Concluzii

1. Cercetările efectuate pe iepuri și rezultatele obținute demonstrează majorarea efectului anticoagulant la administrarea concomitentă a Warfarinei cu usturoi și ghimbir. Acest efect cumulativ implică și creșterea valorilor INR, cu creșterea probabilității sângerărilor.
2. Se recomandă evitarea consumului acestor alimente în timpul tratamentului cu anticoagulante cumarinice.

Bibliografie

1. BOVILL EG, FUNG M, CUSHMAN M: Vitamin K and oral anticoagulation: thought for food. *Am. J. Med.* (2004) 116:711-713
2. ВИКТОРОВ А. П. Пища и лекарства, лекарства и пища. Лікування та діагностика.— 2000.— № 3.— С. 41-47.
3. FRANKEL EH BASIC CONCEPTS. In: *Hand book of food-drug Interactions*, McCabe BJ, Frankel EH., Wolfe JJ (Eds.) 2003; pp. 2
4. GERMAN K, KUMAR U, BLACKFORD HN: Garlic and the risk of TURP bleeding. *Br. J. Urol.* (1995) 76:518.
5. GHICAVÎ V. Medicamentele și utilizarea lor rațională, Chișinău-2004, 226-230 pag.
6. VAES LPJ, CHYKA PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother* 2000;34:1478-82.

STUDII ACCELERATE DE STABILITATE ALE SOLUȚIILOR INJECTABILE ȘI PERFUZABILE ÎN AMBALAJ DE STICLĂ ȘI DE PLASTIC

¹Livia Uncu, ²Rodica Păduraru, ¹Oxana Vișlouh, ²Elena Bobrov,
³Ecaterina Mazur, ⁴Natalia Sîrbu

¹Laboratorul „Analiza, Standardizare și Controlul Medicamentelor” al CȘDM

²Catedra Chimie Farmaceutică și toxicologică

³Laboratorul „Tehnologie farmaceutică și transfer tehnologic” al CȘDM

⁴Colegiul Național de medicină și farmacie “Raisa Pocalo”

Summary

The Accelerated stability study for injectable and infusion Solutions packed in glass and plastic

The studies of influence of the primary packaging on the solutions stability were realized. Stability of injectable and infusion solutions was investigated according the required AND, by storage in stress condition at elevated temperatures of 40 and 60⁰C, monitoring the quality parameters over the time. The accelerated stability studies revealed the increase of the pH of the solution in the packaging of glass; also it was observed the reduce of the concentration of the active ingredients.

Rezumat

S-a efectuat studiul impactului ambalajului primar asupra stabilității soluțiilor. Stabilitatea soluțiilor injectabile și perfuzabile a fost cercetată conform cerințelor DAN, prin depozitare în condiții de stres, la temperaturi ridicate de 40 și 60⁰C, urmărindu-se parametri de calitate în timp. Studiile accelerate de stabilitate dezvăluie creșterea pH-ului soluțiilor în ambalaj de sticlă și diminuarea concentrației principiilor active.

Actualitatea

În decurs de decenii, o problemă primordială în domeniul controlului medicamentului ramane a fi stabilitatea medicamentelor. Stabilitatea unui medicament reprezintă, alături de

eficacitate, puritate și inocuitate, un factor important în asigurarea calității acestuia. Practic, un medicament este considerat stabil dacă, fiind păstrat în condiții corespunzătoare, își menține caracteristicile de calitate conferite la preparare în limitele prevăzute de normele oficiale, pentru o perioadă de timp determinată, denumită perioadă de valabilitate [3].

Substanțele medicamentoase utilizate în practică nu pot fi absolut stabile, de aceea se efectuează studii complexe în acest domeniu pentru evaluarea multiplilor factori ce influențează stabilitatea și pentru a crea noi standarde și metode de calitate înaintate unui medicament în procesul de păstrare.

În prezent, cele mai utilizate materiale pentru condiționarea medicamentelor sunt: sticla și porțelanul, metalele, hârtia și materialele plastice. Selectarea corectă a ambalajului este deosebit de importantă, în special pentru soluțiile injectabile și perfuzabile, care sunt supuse procesului de sterilizare termică, iar viteza reacțiilor de degradare este mult mai mare în soluții, fiind intensificată de temperatură. Actualmente există o gamă destul de variată de soluții injectabile, abalate în containere din plastic. Ne-am propus să studiem gradul de influență a tipului ambalajului asupra stabilității soluțiilor. Realizarea acestui obiectiv va contribui substanțial la îmbogățirea arsenalului de cunoștințe în domeniul stabilității medicamentelor și va servi ca un argument în plus la dezvoltarea rolului ambalajului primar în asigurarea calității produselor farmaceutice [1].

Scopul

Studiul impactului ambalajului primar asupra stabilității soluțiilor injectabile și perfuzabile.

Materiale și metode

Cercetările au fost efectuate în cadrul Laboratorului Analiza, Standardizare și Controlul Medicamentelor al CSDM din cadrul USMF "Nicolae Testemitanu". În calitate de obiecte de cercetare au fost utilizate soluțiile perfuzabile de ciprofloxacina, metronidazol, glucoză și clorură de sodiu, condiționate în ambalaje din plastic, produse de firmele Polyamp Duofit, Purrel PE 3020 D, Euro-Med Laboratories Phill, Inc., Marck Biosciences LTD; și în ambalaj din sticlă marca MTO, astupate cu dopuri de cauciuc marca 52-369-1, producător „Kievguma” și marca V9263, FM 140, producător „Helvet Farma”, Belgia. Pentru studiul stabilității soluțiilor injectabile și perfuzabile au fost utilizate metode fizice, fizico-chimice [2,3].

Aparatj utilizat: Spectrofotometru UV-VIS Agilent 8453, SUA; pH-ul Consort C861, Belgium; refractometrul ATAGO WE-T3, Japan; reagenți chimici preparați în conformitate cu cerințele Ph. Eur.

Rezultate și discuții

Soluțiile injectabile și perfuzabile luate în studiu au fost depozitate în condiții de stres, în termostate la temperaturi de 40 și 60°C, urmărindu-se parametri de calitate în timp. În procesul testării s-a exclus acțiunea luminii asupra probelor analizate.

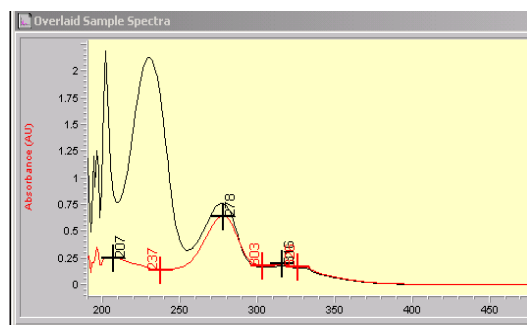
Parametrii de calitate s-au determinat în conformitate cu DAN după indicii: aspect, identificarea principiilor activi, pH-ul soluțiilor; pentru dozarea principiilor activi în soluțiile cercetate s-au utilizat metodele refractometrică (clorura de sodiu și glucoza) și spectrofotometrică (metronidazol și ciprofloxacina). Metodele utilizate permit determinarea exactă a conținutului cantitativ de substanță activă, sunt reproductive și sensibile, ne oferă posibilitatea detectării schimbărilor minore pe parcursul depozitării [4].

Inițial s-a efectuat analiza primară a soluțiilor cercetate în ambalaj de sticlă și plastic înaintea depozitării conform DAN. Tehnicile de dozare spectrofotometrică ale metronidazolului și ciprofloxacinei au fost ajustate condițiilor de cercetare.

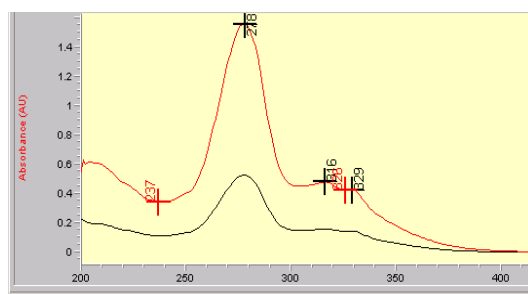
Pentru dozarea metronidazolului în soluția injectabilă se prepară standardul de referință – soluție de acid benzoic: se cântăresc 0,2 g acid benzoic, se plasează într-un balon cotat cu

capacitatea de 50 ml, se dizolvă în 20 ml alcool etilic, se aduce pînă la cotă cu același solvent. 1 ml soluție se plasează într-un balon cotat cu volum de 200 ml și se aduce pînă la cotă cu soluție de acid clorhidric 0,1 M, se amestecă.

Soluția analizată de metronidazol, diluată pînă la concentrația de 5 mg/ml, se analizează la spectrofotometru, măsurând absorbanta la o lungime de undă de 276 nm într-o celulă cu o grosime de 10 mm. Ca soluție de referință s-a utilizat sol. 0,1 M acid clorhidric. În paralel s-a măsurat absorbanta soluției standard la aceeași lungime de undă, soluție de referință – sol. 0,1 M acid clorhidric (fig.1).



1



2

Fig. 1. Spectrele de absorbție în UV ale metronidazolului (1) și ciprofloxacinei (2).

Tabelul 1

Rezultatele analizei primare ale soluțiilor în ambalaj de sticlă și plastic

Produsul, ambalajul	Data testării	Descriere Conform DAN	Identificare Conform DAN	Transparență soluției	Culoarea soluției	pH Potențiometric	Volum nominal	Particule în suspensie	Dozare Spectrofotometric, Refractometri%
Sol. Clorură de sodiu 0,9% 200 ml, sticlă/ plastic	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,5/4,5	Coresp.	Coresp.	0,9
Sol. Metronidazol 0,5% 100 ml, sticlă/ plastic	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,5/4,5	Coresp.	Coresp.	0,5
Sol. Glucoză 10% 100 ml, sticlă/ plastic	25.12.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	3,5/4,0	Coresp.	Coresp.	10,0
Sol. Ciprofloxacină 0,2% 100 ml, sticlă/plastic	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,2/4,2	Coresp.	Coresp.	0,2

Pentru dozarea ciprofloxacinei în soluția injectabilă se prepară soluția standard: 0,01g ciprofloxacină se dizolvă în soluție 0,1M de acid clorhidric în balon cotat de 50 ml. Se aduce la cotă cu același solvent. Apoi 1ml se trece în alt balon cotat de 50 ml și se aduce la cotă cu același solvent. Soluția conține 4 mg/ml substanță. Se măsoară absorbanta soluției standard de ciprofloxacină la spectrofotometru în celulă cu grosimea 10 mm. În calitate de soluție de referință a servit soluția 0,1M de acid clorhidric.

Pregătirea soluției de analizat din sol. injectabila de ciprofloxacina 200 mg/100 ml: 1 ml soluție se diluează în balon cotat de 100 ml cu soluție 0,1M de acid clorhidric, se aduce la cota (sol.A). 5 ml din sol. A se plasează în balon cotat de 25 ml și se aduce la cota cu același solvent. Se măsoară absorbanta soluției analizate de ciprofloxacina la spectrofotometru în celula cu grosimea 10 mm. În calitate de soluție de referință a servit soluția 0,1M de acid clorhidric (fig. 1). Rezultatele dozărilor sunt redată în tab. 1.

La depozitarea în condiții de stres s-a respectat periodicitatea testărilor de 12 zile pentru 60°C și 46 zile pentru 40°C. Rezultatele sunt redată în tab. 2 și 3.

Tabelul 2

Parametri de calitate determinați pentru soluțiile condiționate în ambalaje de sticlă și plastic la 60°C

Produsul, ambalajul Sticlă/plastic	Data testării	Descriere Confor m DAN	Identificare Spectrofotometric/ Refractometric	Transparență soluției Confor m DAN	Culoare soluției	pH Potențometric	Volum nominal	Particule în suspensie	Dozare Spectrofotometric, % refractometric, %
Sol.Ciprofloxacina 0.2% 100 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,20/4,20	Coresp.	Coresp.	0,21/0,21
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,21/4,21	Coresp.	Coresp.	0,21/0,21
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,21/4,21	Coresp.	Coresp.	0,21/0,21
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,23/4,21	Coresp.	Coresp.	0,20/0,20
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,24/4,21	Coresp.	Coresp.	0,19/0,19
Sol. Glucoză 10% 200 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,45/4,45	Coresp.	Coresp.	10,01/10,01
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,55/4,55	Coresp.	Coresp.	10,01/10,01
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,56/4,55	Coresp.	Coresp.	10,01/10,01
	02.04.03	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,60/4,56	Coresp.	Coresp.	10,00/10,0
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,61/4,56	Coresp.	Coresp.	9,98/9,98
Sol. Clorură de sodiu 09% 100 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,50/5,50	Coresp.	Coresp.	0,91/0,91
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,51/5,51	Coresp.	Coresp.	0,91/0,91
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,52/5,51	Coresp.	Coresp.	0,90/0,90
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,52/5,51	Coresp.	Coresp.	0,90/0,90
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,54/5,52	Coresp.	Coresp.	0,90/0,90
Sol. Metronidazol 0.5% 100 ml	25.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,55/4,55	Coresp.	Coresp.	0,51/0,51
	09.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,56/4,56	Coresp.	Coresp.	0,51/0,51
	21.03.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,58/4,56	Coresp.	Coresp.	0,50/0,50
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,66/4,56	Coresp.	Coresp.	0,50/0,50
	15.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,67/4,57	Coresp.	Coresp.	0,49/0,49

Tabelul 3

Parametri de calitate determinați pentru soluțiile condiționate în ambalaje de sticlă și plastic la 40°C

Produsul, ambalajul Sticlă/plastic	Data testării	Descriere Confor m DAN	Identificare Spectrofotometric/Refractometric	Transparență soluției Confor m DAN	Culoare soluției	Ph Potențometric	Volum nominal	Particule în suspensie	Dozare Spectrofotometric, % refractometric, %
Sol.Ciprofloxacina 0.2% 100 ml	10.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,22/	Coresp.	Coresp.	2,10/
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,23/	Coresp.	Coresp.	2,00/

Sol. Glucoză 10% 200 ml	10.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,55/	Coresp.	Coresp.	10,02/
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,65/	Coresp.	Coresp.	10,00/
Sol. Clorură de sodiu 09% 100 ml	10.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,55/	Coresp.	Coresp.	0,91/
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	5,65/	Coresp.	Coresp.	0,90/
Sol. Metronidazol 0.5% 100 ml	10.02.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,51/	Coresp.	Coresp.	0,50/
	02.04.13	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	4,55/	Coresp.	Coresp.	0,49/

După cum se observă din tabele, în rezultatul depozitării la temperatura de 60°C, putem observa devieri de pH la produsele condiționate în ambalaj de sticlă. Deși acest parametru se încadrează în limitele admisibile de DAN, creșterea valorii pH-ului denotă un proces de degradare, fapt observat în deosebi la depozitarea la 60°C (fig. 2).

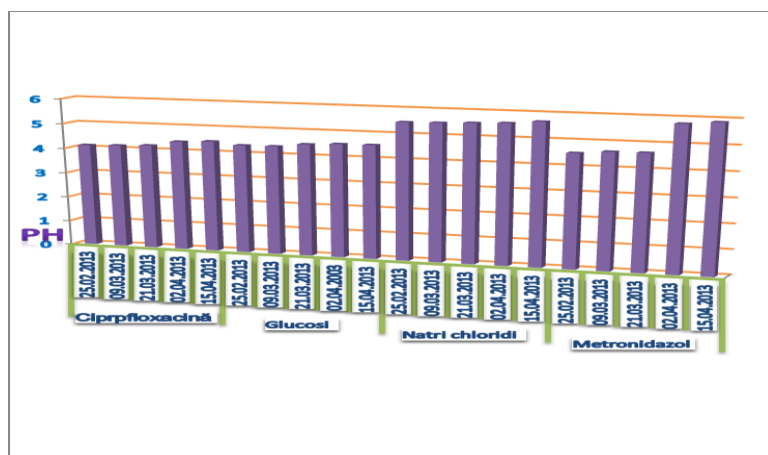


Fig.2. Valorile pH-ului soluțiilor în proces de depozitare la 60°C

Rezultatele cercetărilor denotă, că soluțiile ambalate în containere din plastic sunt mai stabile, atât după valoarea pH-ului, cât și a conținutului cantitativ de substanțe active. Totodată s-a stabilit, că materialul din plastic nu elimină diverse substanțe de degradare în soluțiile analizate.

Concluzii

1. În urma analizei primare a soluțiilor în ambalaj de sticlă și de plastic, distribuite de la producător, s-a constatat corespunderea formelor farmaceutice studiate cerințelor DAN de referință.
2. Studiile accelerate de stabilitate dezvăluie creșterea pH-ului soluțiilor în ambalaj de sticlă, în special depozitarea la 60°C.
3. Soluțiile ambalate în containere din plastic sunt mai stabile, atât după valoarea pH-ului, cât și după conținutul cantitativ de substanțe active.

Bibliografie

1. Agenția Națională a Medicamentului, Ghid privind testarea stabilității substanțelor medicamentoase existente și produselor finite care le conțin, Buletin informativ an 2, nr. 2(6), trim.II, 2000.
2. BODEA, M., MIHUT, I., TURIC, L., TIPUNOV, V. Aparatură electronică pentru măsurare și control, București, Editura Didactică și pedagogică, 1985.
3. BOJIȚĂ M., ROMAN L., SĂNDULESCU R., OPREAN R. Analiza și Controlul medicamentelor. Vol. I. - Cluj-Napoca: Editura Intelcredo, 2003. – 495 p.
4. British National Formulary 59, March 2010
5. Farmacopea Română. Ediția X-a –București: Editura medicală, 1993.-1315 p.