

concentrații suficient de mici pentru a asigura un comportament cvasi-ideal al sistemului. Reușita liniarizării datelor conform relației (4) constituie confirmarea respectării acestei restricții.

- la început substanța de interes se dizolvă în faza organică; în consecință se poate utiliza aceeași soluție stoc în cazul în care se execută determinări la pH-uri diferite ale fazei apoase sau la temperaturi diferite, deoarece nu este hotărâtoare concentrația soluției stoc.

- posibilitatea alegerii convenabile a volumului fazei organice (V_u) și a volumelor de fază apoasă (V_{Ai}), oferă acestei metode flexibilitatea necesară pentru acoperirea unei game extinse de valori ale coeficientului de partiție D .

- în unele sisteme faza organică poate dizolva, într-o oarecare măsură, apa din faza apoasă. Efectul acestui fenomen se poate compensa prin saturarea în prealabil a fazei organice cu apă la temperatura de lucru și prin utilizarea fazei organice saturată cu apă drept referință la măsurarea absorbantelor.

Concluzii

Reprezentând grafic valoarea reciprocă a absorbantei în funcție de volumele fazei apoase în formă liniarizată, atestă relația liniară preconizată între aceste date precum și comportamentul cvasiideal al sistemului octanol – nitrat de propiconazol - apă.

Din analiza valorilor coeficientului de partiție al nitrului de propiconazol în sistemul binar octanol - apă, obținute pentru cele 5 valori de pH diferite ale fazei apoase, se poate concluziona că echilibrul de distribuție al substanței medicamentoase nu poate fi deplasat spre faza apoasă sau spre cea lipidică prin modificarea pH-ului fazei polare.

Metoda de lucru propusă poate fi aplicată și în cazul altor sisteme de tipul celui prezentat datorită avantajelor pe care le posedă și care au fost menționate anterior.

Bibliografie

1. Beetge E., du Plessis J., Müller D.G., Goosen C, Rensburg F.J. - The influence of the physicochemical characteristics and pharmacokinetic properties of selected NSAID's on their transdermal absorption, *International Journal of Pharmaceutics*, 2000, 193, 261-264.
2. Dănilă Gh. - Chimie farmaceutică, vol.1, Ed. AII, București, 1996.
3. Dross Karl P., Mannhold Raimund, Rekker Roelof F. - Drug lipophilicity in QSAR practice: II. Aspects of RM - Determinations; critics of RM - corrections; interrelations with partition coefficients, *Quant. Struct.-Act. Reiat*, 1992, 11, 36 - 44.
4. Goosen C., du Plessis J., Müller D.G., Janse van Rensburg L.F. -Correlation between physicochemical characteristics, pharmacokinetic properties and transdermal absorption of NSAID's, *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, 163, 203 - 209.
5. Grassi M., Coceani N., Magarotto L. - Modelling partitioning of sparingly soluble drugs in a two-phase liquid system, *International Journal of Pharmaceutics*, 2002, 239, 157 - 169.

STUDIUL METODELOR DE DEZAGREGARE A COMPRIMATELOR ORODISPERSABILE CU SPIRONOLACTONĂ

Allaa M. Fathi Baroud

Catedra Tehnologia medicamentelor

Summary

Study of the disintegration methods of orally disintegrating spironolactone tablets

An alternative disintegration method for orally orodispersable tablets has been proposed. This test is the nearest to in vivo conditions. The respective apparatus was proposed for this investigation.

Rezumat

A fost elaborată o metodă alternativă de evaluare a timpului de dezagregare a comprimatelor orodispersabile. Acest test este cel mai apropiat de condițiile *in vivo*. S-a propus dispozitivul respectiv pentru efectuarea acestei cercetări.

Actualitatea temei

În ultimii ani tot mai multe substanțe medicamentoase din diferite clase farmaco-terapeutice sunt elaborate în comprimate orodispersabile, datorită avantajelor față de comprimatele obișnuite: dezagregare rapidă în cavitatea bucală cu eliberarea imediată a substanței medicamentoase; lipsa efectului primului pasaj hepatic; nu este necesitate de apă; administrarea în caz de disfagii etc. În piața farmaceutică actualmente sunt autorizate circa 150 de produse, din care: 40% sunt preparate utilizate în tratamentul maladiilor sistemului nervos central (depresii, migrene, insomnii, boala Alzheimer etc.); 34 % – în tratamentul dereglărilor tractului gastro-intestinal; circa 10% – în oncologie și 7% – în tratamentul diabetului zaharat [4, 9, 10,11].

Formularea comprimatelor orodispersabile prevede o dezagregare rapidă pentru cedarea imediată a substanței medicamentoase în cavitatea bucală. Timpul de dezagregare trebuie să fie în limitele de la 15 sec până la 3 minute, care în mare măsură depinde și de metoda folosită la determinare. Atât în USP cât și Eur. Ph. nu sunt descrise metode de determinare a timpului de dezagregare pentru comprimatele orodispersabile [1, 2, 3, 8].

Metoda USP 29 “*disintegration test <701>*” descrisă pentru comprimatele orale nu prevede o corelare exactă cu datele *in vivo*, deoarece pentru dezagregare se folosesc 900 mL apă și în aparate energic oscilante, condiții care nu sunt apropiate de cele din cavitatea bucală (cantitatea de salivă circa 5 mL). În legătură cu aceasta sunt propuse diferite metode de evaluare a dezagregării comprimatelor orodispersabile [5,6,7].

Este foarte important, ca metodele pentru evaluarea dezagregării acestor comprimate să posede atribute specifice: condițiile de testare să simuleze condițiile din cavitatea bucală, caracteristice pentru suprafața umedă a limbii și volumului de salivă; o bună reproductibilitate pentru diferiți operatori; o corelare rezonabilă *in vitro/in vivo*; evaluare rapidă cu dispozitive simple [12,13].

Obiectivul acestui studiu a fost de a elabora o metodă simplă *in vitro* de evaluare a timpului de dezagregare a comprimatelor orodispersabile în comparație cu unele existente.

Material și metode

Material

Substanța activă: *spironolactonă* (Ph.Eur.).

Substanțele auxiliare folosite în studiu: *sorbitol* (C Sorbidex P[®], Cerestar); *crospovidonă* (PVP K30, Ph. Eur.); *lactoză fină* (Pharmatose[®] 110M, BASF); *siliciu dioxid coloidal* (Aerosil 200, Degussa AG); *stearat de magneziu* (Magnesium stearate, Barlocher GmbH).

Metode

Comprimatele au fost obținute prin metoda de presare directă la presa hidraulică, la trei valori ale forței de comprimare: 80, 120, și 160 N, diametrul comprimatelor fiind de 6 mm, iar masa unui comprimat de 100 mg.

Rezistența mecanică a comprimatelor la rupere a fost determinată la dispozitivul *hardnes tester TBH 28 ERWEKA Co. LTD.*

Friabilitatea comprimatelor a fost evaluată la dispozitivul cu paletă *model AK-8.*

Timpul de dezagregare a comprimatelor a fost evaluat la dispozitivul *tablet disintegration tester ELECTROLAB ED 2 SAPO* cu folosirea discurilor de ghidare (metoda Ph. Eur., 2004), metoda cu paletă USP 29 (aparatură Erweka DT 6), testarea *in vivo* la voluntari (comprimate placebo) și metoda propusă de autor (descrisă mai jos).

Rezultate și discuții

Reieșind din cele expuse, au fost formulate 3 loturi de comprimate, folosind cros повідona, lactoza, sorbitolul (excipienți de bază). Pentru îmbunătățirea calității amestecului de comprimat s-a apelat și la alte substanțe auxiliare, precum siliciul dioxid coloidal (1%), în vederea sporirii proprietăților de legătură a particulelor și stearatul de magneziu ca lubrifianț (1%). Conținutul spironolactonei – 25 mg.

Formulele comprimatelor cercetate sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Formulele comprimatelor orodispersabile cu spironolactonă

Denumirea componentelor	S_a	S_b	S_c	Placebo
Spironolactonă	25,0	25,0	25,0	-
Cros повідonă	25,0	30,0	35,0	35,0
Lactoză fină	10,0	10,0	15,0	30,0
Siliciu dioxid coloidal	1,0	1,0	1,0	1,0
Stearat de magneziu	1,0	1,0	1,0	1,0
Sorbitol q.s. până la mg	100,0	100,0	100,0	100,0

Descrierea dispozitivului de determinare a timpului de dezagregare.

Dispozitivul (fig.1) a fost asamblat folosind aparatul B de măsurare a timpului de înmuiere a supozitoarelor lipofile Erweka. În tubul din sticlă închis la capătul inferior cu un dop (2) se introduce comprimatul (5) și 5 ml apă distilată, încălzită la $37 \pm 0,5^0$ C. Deasupra comprimatului se aplică tija (3) trecută prin tubul de ghidaj (4). Tubul 2 se introduce în baia de apă termostată la $37 \pm 0,5^0$ C a aparatului de evaluare a testului de dizolvare Erweka DT 6. Tija se cuplează cu mecanismul de rotație (1) a aparatului Erweka DT 6 cu o viteză de 100 rotații pe minut. Se măsoară timpul între acest moment și momentul în care comprimatul este dezagregat în particule care trec prin partea îngustată a tubului.

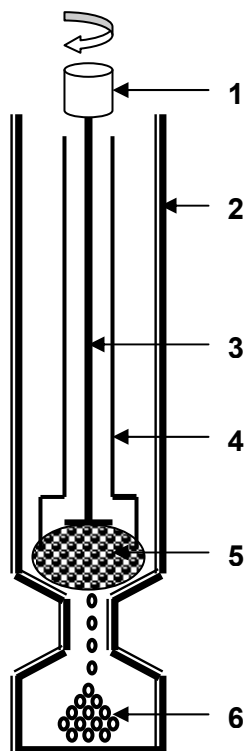


Fig. 1. Dispozitivul de determinare a timpului de dezagregare a comprimatelor orodispersabile: 1 – mecanism de cuplare la rotor; 2 – tub de dezagregare; 3 – tijă din oțel inoxidabil ; 4 – tub de ghidaj din sticlă; 5 – comprimat; 6 – particule dezagregate.

Comprimatele obținute la valoarea presiunii de 80 N nu au fost luate în lucru deoarece sunt fragile.

Rezultatele din tabel demonstrează că, odată cu creșterea concentrației cros повідonei se micșorează timpul necesar pentru dezagregarea comprimatelor, evaluat cu toate metodele de investigare. Astfel, la concentrația de 35 % (formula S_c), timpul este cel mai mic și constituie 2,03± 0,19 min, timp evaluat cu metoda propusă. De asemenea, cel mai mic timp se observă și la metoda in vivo, care constituie 1,88 ±0,15 min. Testul de evaluare a timpului de dezagregare propus este cel mai apropiat de condițiile in vivo (p<0,05). Rezistența mecanică la rupere a comprimatelor este suficientă, iar friabilitatea comprimatelor cercetate nu depășește limita de 1%, admisă de farmacopei.

Rezultatele investigațiilor sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Evaluarea timpului de dezagregare și a rezistenței mecanice a comprimatelor orodispersabile

Parametrii investigați	Presiunea de comprimare, 120 N				Presiunea de comprimare, 160 N			
	Timpul de dezagregare, min							
Metoda de testare	USP 29	Ph. Eur.	Testul propus	in vivo*	USP 29	Ph. Eur.	Testul propus	in vivo*
Formula S _a	4,11 ±0,12	3,46 ± 0,13	2,32 ±0,19	2,13 ±0,16	4,41 ±0,18	3,60 ±0,19	2,55 ±0,16	2,43 ±0,19
Formula S _b	3,50 ±0,09	3,03 ±0,09	2,10 ±0,24	2,05 ±0,11	3,70 ±0,22	3,33 ±0,17	2,31 ±0,10	2,26 ±0,24
Formula S _c	3,11 ±0,23	2,45 ±0,21	2,03 ±0,19	1,88 ±0,15	3,38 ±0,15	2,61 ±0,17	2,21 ±0,17	1,98 0,12±
	p<0,05				p<0,05			
	Rezistența mecanică la rupere, Pa		Friabilitatea, %		Rezistența mecanică la rupere, Pa		Friabilitatea, %	
Formula S _a	4,79±0,17		0,54		5,19±0,19		0,52	
Formula S _b	4,73±0,14		0,84		6,32±0,10		0,52	
Formula S _c	4,32±0,17		0,46		6,10±0,13		0,57	

Notă: * – au fost testate comprimatele placebo la 6 voluntari

Concluzie

Metoda de evaluare a timpului de dezagregare a comprimatelor orodispersabile elaborată și dispozitivul respectiv poate fi propus pentru cercetări, deoarece este cel mai apropiat de condițiile in vivo.

Bibliografie

1. " Disintegration <701>," in *USP 29* (US Pharmacopieal Convention, Rockville, MD) p. 2670-2672.
2. "Orally Disintegrating Tablet and Film Technologies: Technologies, Market Analysis, & Business Opportunities," in *Market Study Reports*, 4th ed (Technology Catalysts International Corp. Falls Church, VA) 2006, p. 5-6.
3. Abdelbary G. et al., "Determination of the *In Vitro* Disintegration Profile of Rapidly Disintegrating Tablets and Correlation With Oral Disintegration," *Int. J. Pharm.* 2005, Vol. 292, Nr.1-2, p. 29-41.
4. *CDER Data Standards Manual, Dosage Forms*, C-DRG-00201, version 008 (April, 1992).
5. Dor J.M. et al., "A New *In Vitro* Method to Measure the Disintegration Time of a Fast-Disintegration Tablet," *Proc. Intl. Rel. Bioact. Mater.* 1999, Vol. 26, p. 939-940.
6. *Draft Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets* (FDA, Rockville, MD), www.fda.gov/cder/guidance/index.htm , April 2007.

7. el-Arini S. and Clas S., "Evaluation of Disintegration Testing of Different Fast Dissolving Tablets Using the Texture Analyzer," *Pharm Dev Technol.* 2002, Vol. **7**, p. 361–371.
8. Fang F. et al., "Desktop Disintegration Test for Orally Disintegrating Tablets (ODTs): A Rapid and Simple Method for Observing the Disintegration Behavior for the Regulatory Review Scientist in the Evaluation of Drug Applications," presented at the 12th Annual FDA Science Forum, April 1, 2006.
9. Gohel M. et al, "Formulation Design and Optimization of Mouth Dissolve Tablets of Nimesulide Using Vacuum Drying Technique," *AAPS Pharm. SciTech.* **5** (3), 1-6 (2004).
10. Habib W. et al., "Fast-Dissolve Drug Delivery Systems," *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carriers Systems*, 2000, Vol. **17**, Nr. 1, p. 61–72.
11. Li B. and J Robinson., "Chapter 2: Preclinical Assessment of Oral Mucosal Drug Delivery Systems," in *Drugs and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 145: *Drug Delivery to the Oral Cavity , Molecules to Market* (Taylor & Francis, Oxford, UK, 2005), p.145 – 147
12. Park J. and Wu S., "Should Orally Disintegrating Tablets (ODTs) Have A Weight Limit?," poster presentation, AAPS Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, Nov. 2007, p. 19–23.
13. Segado Ferran J. et al., "Orally Disintegrating Tablets and Process for Obtaining Them," WO 103629 (2003).

STUDIUL DISPONIBILITĂȚII FARMACEUTICE A SPIRONOLACTONEI DIN COMPRIMATE

Liliana Dogotari, Angela Iapără
Catedra Tehnologia medicamentelor

Summary

The study of pharmaceutical bioavailability of spironolactone in tablets

The pharmaceutical bioavailability study of spironolactone from tablets was effected by different manufacturers. The tablets underwent the dissolution test. The best release had spironolactone from Verospirone (94,19 %), by Gedeon Richter, Hungary. The tablets by OZONE, Romania and Obolenskoe, Russia are identically.

Rezumat

A fost petrecut studiul disponibilității farmaceutice a spironolactonei din comprimate de diferiți producători precum și demonstrarea barierei între similaritate și non-similaritate a preparatelor medicamentoase cercetate. Comprimatele 25mg au fost supuse testului de dizolvare. Cel mai bine a fost cedată spironolactona din Verospiron (94,19 %), produsă de firma Gedeon Richter, Ungaria. Comprimatele produse de către Uzinele farmaceutice Ozone, România și Obolenskoe, Rusia sunt similare.

Actualitatea temei

Numeroase date din literatură atestă importanța utilizării preparatelor diuretice în unele maladii cardiovasculare, ce acestea constituie una din cauzele principale a decesului în lume. Tendința de creștere a afecțiunilor cardiovasculare a devenit evidentă și la noi în țară.

De aceea terapia cu diuretice prezintă numeroase particularități solicitând o deosebită atenție atât la alegerea dozelor și duratei tratamentului, cât și selectarea unui preparat cu eficiență maximă. Cunoașterea vitezei de dizolvare a substanței medicamentoase din forma farmaceutică este cel mai important factor de prevedere a biodisponibilității și unul dintre cele mai importante determinări pentru evaluarea calității formelor farmaceutice. Viteza de dizolvare crește odată cu