

CZU: 615.012:615.015.1

## ROLUL TESTULUI DE DIZOLVARE ÎN EVALUAREA ECHIVALENȚEI FARMACEUTICE

Ionela SMUC\*<sup>1</sup>, Ecaterina MAZUR<sup>2</sup>, Natalia SPÂNU<sup>1</sup>,  
Livia UNCU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică*

<sup>2</sup>*Centrul Științific al Medicamentului*

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

Autor corespondent\*: [ionita.smuc@bk.ru](mailto:ionita.smuc@bk.ru)

Conducător științific: Livia UNCU, dr. hab. șt farm. conf. univ.

**Introducere.** Testul de dizolvare reprezintă un instrument important în evaluarea calității și performanței medicamentelor solide orale, fiind utilizat pentru a prezice comportamentul *in vivo* al formei farmaceutice și pentru a asigura consistența loturilor de producție. Dezvoltarea reglementărilor internaționale (ICH, FDA, EMA) a evidențiat importanța testului în demonstrarea echivalenței terapeutice între produsele inovatoare și generice.

**Scopul lucrării.** Scopul acestui studiu a fost să analizeze rolul testului de dizolvare în evaluarea bioechivalenței, cu accent pe corelația dintre datele *in vitro* și parametrii *in vivo*, relevanța metodelor de testare pentru formele farmaceutice orale și aplicabilitatea testului în strategii moderne de dezvoltare farmaceutică.

**Materiale și metode.** Lucrarea reprezintă un reviu bibliografic al literaturii recente, bazat pe analiza a 39 de surse relevante din domeniul farmaceutic (baze de date Pub Med, Elsevier, Willey, MDPI). Sursele au fost selectate în funcție de contribuția lor la înțelegerea mecanismelor fundamentale ale dizolvării, modelelor de corelație *in vitro-in vivo* (IVIVC) și reglementărilor curente. Au fost comparate diferite metode

experimentale utilizate în testul de dizolvare, inclusiv utilizarea mediilor biorelevante, a echipamentelor standardizate și a simulatoarelor tractului gastrointestinal.

**Rezultate.** Literatura analizată oferă dovezi solide privind rolul esențial al testului de dizolvare în evaluarea bioechivalenței, subliniind mai multe aspecte relevante pentru înțelegerea și utilizarea acestuia în practica farmaceutică. Studiile revizuite arată că alegerea mediului de dizolvare, a echipamentului și a parametrilor de operare (viteză de agitare, temperatură) influențează în mod semnificativ capacitatea testului de a prezice comportamentul *in vivo*. Mediile de dizolvare biorelevante (care reproduc condițiile tractului gastrointestinal, cum ar fi pH-ul variabil, prezența sărurilor biliare și a enzimelor digestive) sunt considerate superioare mediilor simple, precum apă sau soluții tampon. În cazul medicamentelor slab solubile, utilizarea surfactanților în mediul de testare a demonstrat o creștere a corelației cu biodisponibilitatea observată *in vivo*. Medicamentele cu eliberare controlată necesită setări complexe, iar simulatoarele tractului gastrointestinal, precum *Dissolution Stress Test Apparatus*, s-au dovedit utile pentru evaluarea lor. Corelația dintre datele obținute din testul de dizolvare și parametrii farmacocinetici (cum ar fi *C<sub>max</sub>* și *AUC*) este foarte importantă pentru validarea utilizării acestui test în predicțiile *in vivo*. O corelare IVVC de succes permite substituirea studiilor clinice de bioechivalență cu testele de dizolvare, reducând costurile și timpul necesar pentru aprobarea medicamentelor generice. În literatură, corelațiile de nivel A (în care există o proporționalitate directă între dizolvarea *in vitro* și absorbția *in vivo*) sunt considerate standardul de aur, deși acestea sunt dificil de obținut în practică. În cadrul reglementărilor internaționale, precum cele elaborate de FDA, EMA și ICH, testul de dizolvare este recunoscut drept un substitut acceptabil pentru studiile de bioechivalență în situații specifice, cum ar fi: medicamentele cu eliberare imediată care îndeplinesc criteriile de clasă I sau III din *Biopharmaceutics Classification*

*System* (BCS); evaluarea consistenței între loturi, atât pentru produsele inovatoare, cât și pentru cele generice. Totuși, pentru medicamentele din clasele II și IV BCS (care sunt slab solubile sau slab permeabile), validarea unui test de dizolvare adecvat rămâne o provocare. Analiza literaturii subliniază și câteva limitări ale testului de dizolvare. (1) **Variabilitatea *in vitro***: rezultatele pot varia semnificativ în funcție de parametrii de testare și de echipamentele utilizate, această variabilitate poate afecta predictibilitatea testului. (2) **Forme farmaceutice complexe**: produsele cu eliberare modificată, microsferile sau nanocapsulele necesită adaptări metodologice specifice, care nu sunt încă standardizate la nivel global. (3) **Produse biotehnologice**: testul de dizolvare nu este aplicabil pentru forme farmaceutice biologice (cum ar fi proteinele sau peptidele), pentru care metodele de evaluare sunt diferite. Tehnologiile moderne, precum utilizarea senzorilor în timp real și a analizatorilor spectroscopici integrați în sistemele de dizolvare, îmbunătățesc sensibilitatea și reproducibilitatea rezultatelor. În plus, metodele computaționale și simulările *in silico* completează testele tradiționale, oferind noi oportunități pentru integrarea lor în procesul de dezvoltare farmaceutică.

**Concluzii.** Testul de dizolvare este un instrument indispensabil în evaluarea bioechivalenței, asigurând controlul calității produselor farmaceutice și contribuind la reducerea costurilor asociate studiilor clinice. Cu toate acestea, necesitatea optimizării tehnicilor experimentale și a dezvoltării unor modele robuste de predicție *in vivo* rămâne o prioritate în cercetarea farmaceutică.

**Cuvinte-cheie:** test de dizolvare, bioechivalență, corelație *in vitro-in vivo*, biodisponibilitate, reglementări farmaceutice.

#### **ORCID-ul autorilor**

Ecaterina Mazur <https://orcid.org/0000-0003-0725-8410>

Livia Uncu <https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>