

## REZUMATE

CZU: 615.31:546.32+616.152.32

**CERCETĂRI FARMACEUTICE DE ELABORARE A PRODUSULUI COMBINAT  
„KALIUMCEL”****Ecaterina MAZUR**

*Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Centrul de dezvoltare a medicamentelor,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [ecaterina.mazur@usmf.md](mailto:ecaterina.mazur@usmf.md)

**Introducere.** Numărul preparatelor farmaceutice combinate cu doze fixe crește constant, deoarece acestea pot rezolva problema asocierii mai multor medicamente pe durata unui tratament. Combinațiile cu doze fixe au multiple avantaje, printre care se numără micșorarea toxicității și îmbunătățirea calității vieții prin administrarea unui singur medicament [1]. În cadrul Centrului Științific al Medicamentului (Centrul de Dezvoltare a Medicamentului) se petrec cercetări pentru elaborarea unui nou produs farmaceutic combinat care conține: aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă. Acest produs include strategii terapeutice pentru suplimentarea aportului exogen de potasiu, utilizarea diureticelor economisitoare de potasiu și realizarea unui tratament etiologic al cauzei care a determinat hipopotasemia [2].

**Scopul lucrării.** Elaborarea un produs combinat nou, destinat tratamentului hipopotasemiei.

**Material și metode.** Pentru realizarea scopului propus, au fost aplicate diverse metode analitice (metode de analiză chimică și fizico-chimică: spectroscopie FT-IR, Spectrometru FT-IR Perkin Elmer Spectrum Two cu ATR; calorimetrie cu scanare diferențială (DSC), calorimetru DSC Mettler Toledo DSC 822 cell; spectroscopie UV-Vis, Spectrofotometru Agilent Technologies 8453 (USA); cromatografie lichidă de înaltă performanță HPLC, sisteme cromatografice Agilent 1100 și Shimadzu LC-20; spectrometrie de absorbție și de emisie atomică, Spectrometru Agilent Technologies 5100 ICP-AES și spectrometru AAS-1 Carl Zeiss Chess) și metode farmacotehnice avansate, utilizând aparatură modernă. Studiile s-au desfășurat în mai multe centre de cercetare din țară și din străinătate, în cadrul mobilităților de cercetare din România, Austria, Ungaria, Bulgaria și Polonia.

**Rezultate și discuții:** Pentru studiul compatibilității fizice și chimice a componentelor produsului medicamentos, au fost aplicate spectroscopia FT-IR și DSC pentru fiecare substanță medicamentoasă în parte, apoi în amestecuri binare. Evaluarea spectrelor FT-IR și a termogramelor a arătat absența interacțiunilor fizice și chimice. Pentru optimizare, au fost analizate 17 modele de formulări, selectate pe baza parametrilor tehnologici: densitatea volumetrică, indicele Carr, raportul Hausner, unghiul de repaos, capacitatea de curgere, ceea ce a fost confirmat prin utilizarea SeDeM și Design-ul factorial. Aplicând testul de dizolvare, s-a determinat cedarea a 75% din API în mediu acid, în intervalul de 45-60 minute. Studiile analitice s-au axat pe aplicarea metode fizico-chimice: spectroscopie UV-Vis, HPLC, AES, AAS. În urma analizei efectuate, s-a constatat că rezultatele obținute se încadrează în limitele farmaceutice admisibile. Metodele elaborate

au fost validate, fiind demonstrate specificitatea, precizia, acuratețea și robustețea acestora, valorile RSD fiind mai mici de 2,0%.

**Concluzie:** În urma studiilor efectuate, a fost stabilită compoziția pulberii combinate și au fost elaborate și validate metode de analiză, cu o liniaritate foarte bună și o sensibilitate acceptabilă. Metodele dezvoltate au fost incluse în proiectul Monografiei Farmacopeice pentru pulberea combinată.

**Bibliografie.**

1. Gautam CS, Saha L. Fixed dose drug combinations (FDCs): rational or irrational: a view point. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 May;65(5):795-6. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03089.x. Epub 2008 Feb 21. PMID: 18294326; PMCID: PMC2432494.
2. Chhabria, Mamta, et al. „A case of severe hypokalemia.” *American Journal of Kidney Diseases* 76.1 (2020): A9-A12.

**CZU: 615.31:546.32+616.152.32**

**PHARMACEUTICAL RESEARCH FOR THE DEVELOPMENT OF THE  
„KALIUMCEL” COMBINED PRODUCT**

**Ecaterina MAZUR**

*Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, Drug Development Center,  
Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of  
Moldova*

Corresponding author\*: [ecaterina.mazur@usmf.md](mailto:ecaterina.mazur@usmf.md)

**Introduction.** The number of fixed-dose combination pharmaceutical products is steadily increasing, as they can solve the issue of combining multiple medications during a treatment. Fixed-dose combinations offer multiple advantages, including reducing toxicity and improving quality of life through the administration of a single medication [1]. Within the Scientific Center for Pharmaceuticals (Center for Drug Development), research is being conducted to develop a new combined pharmaceutical product containing potassium aspartate, magnesium aspartate, potassium orotate, and spironolactone. This product includes therapeutic strategies for supplementing exogenous potassium intake, using potassium-sparing diuretics, and providing etiological treatment for the cause of hypokalemia [2].

**Aim of the study.** To develop a new combined product for the treatment of hypokalemia.

**Material and methods.** To achieve the proposed goal, various analytical methods were applied (chemical and physico-chemical analysis methods: FT-IR spectroscopy, Perkin Elmer Spectrum Two FT-IR Spectrometer with ATR; differential scanning calorimetry (DSC), Mettler Toledo DSC 822 cell; UV-Vis spectroscopy, Agilent Technologies 8453 Spectrophotometer (USA); high-performance liquid chromatography (HPLC), Agilent 1100 and Shimadzu LC-20 chromatographic systems; atomic absorption and emission spectrometry, Agilent Technologies 5100 ICP-AES Spectrometer and AAS-1 Carl Zeiss Chess spectrometer), and advanced pharmaco-technical methods using modern equipment. The studies were conducted in several research centers in Romania and

abroad, within research mobility projects in Romania, Austria, Hungary, Bulgaria, and Poland.

**Results and discussion.** To study the physical and chemical compatibility of the components of the medicinal product, FT-IR spectroscopy and DSC were applied to each active substance individually and in binary mixtures. Evaluation of FT-IR spectra and thermograms showed the absence of physical and chemical interactions. For optimization, 17 formulation models were analyzed, selected based on technological parameters such as bulk density, Carr index, Hausner ratio, angle of repose, and flowability, which were confirmed by using SeDeM and factorial design. By applying the dissolution test, 75% of the API was released in an acidic medium within 45-60 minutes. The analytical studies focused on applying physico-chemical methods: UV-Vis spectroscopy, HPLC, AES, and AAS. The results obtained were found to be within the acceptable pharmacopeial limits. The developed methods were validated, demonstrating their specificity, precision, accuracy, and robustness, with RSD values below 2.0%.

**Conclusion.** Following the studies conducted, the composition of the combined powder was established, and analysis methods were developed and validated, with excellent linearity and acceptable sensitivity. The developed methods were included in the project for the Pharmacopeial Monograph for the combined powder.

### **Bibliography**

1. Gautam CS, Saha L. Fixed dose drug combinations (FDCs): rational or irrational: a view point. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 May;65(5):795-6. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03089.x. Epub 2008 Feb 21. PMID: 18294326; PMCID: PMC2432494.
2. Chhabria, Mamta, et al. „A case of severe hypokalemia.” *American Journal of Kidney Diseases* 76.1 (2020): A9-A12.

### **Author's ORCID**

Ecaterina Mazur

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