

CZU: 615.216.85.012

APLICAREA DESIGNULUI FACTORIAL ÎN OPTIMIZAREA PREFORMULĂRII PICĂTURILOR AURICULARE

Livia UNCU

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*: livia.uncu@usmf.md

Introducere. Optimizarea preformulării farmaceutice reprezintă un pas esențial în dezvoltarea produselor medicamentoase eficiente și sigure. Picăturile auriculare sunt utilizate frecvent în tratamentul afecțiunilor otice, precum otitele, inflamațiile sau infecțiile, necesitând o formulare precisă pentru a asigura biodisponibilitatea optimă a substanțelor active și o aplicare locală eficientă. Aplicarea designului factorial în etapa de preformulare permite identificarea și optimizarea variabilelor critice ce influențează stabilitatea, solubilitatea și eliberarea substanței active. Prin acest proces, se pot reduce numărul de experimente necesare și se poate obține o formulare robustă cu proprietăți îmbunătățite [1].

Scopul lucrării. Optimizarea preformulării picăturilor auriculare cu conținut de clorhidrat de ciprofloxacina, nitrat de econazole și ulei volatile de busuioc.

Material și metode. câte trei serii experimentale pentru patru formulări de picături auriculare cu conținut de clorhidrat de ciprofloxacina, nitrat de econazole și ulei volatile de busuioc. Pentru optimizarea formulării s-a aplicat un design-ul factorial complet 32 [1]. În calitate de variabile independente s-au selectat conținutul de PEG 400 și Polisorbat 20. Parametrii utilizați în calitate de variabile dependente au fost: vâscozitatea la cea mai mică viteză de forfecare, la $25 \pm 0,10\text{C}$ și $37 \pm 0,10\text{C}$, pH-ul formei farmaceutice și coeficientul de difuzie a principiilor activi prin membrana biologică [2].

Rezultate. Vâscozitatea formulărilor a fost evaluată la cea mai mică viteză de forfecare, la două temperaturi distincte, 25°C și 37°C . Valorile obținute au fost următoarele: Vâscozitate la 25°C ($\text{cP} \times 10^2$): F1 - 2912,2; F2 - 3705,9; F3 - 3368,7; F4 - 2303,6; Vâscozitate la 37°C ($\text{cP} \times 10^2$): F1 - 2721,9; F2 - 3354,1; F3 - 3011,1; F4 - 2294,2. Coeficientul de difuzie ($D \times 10^{-3}$, $\text{cm}^2/\text{oră}$) al substanței active după 45 de minute a fost, de asemenea, analizat pentru două substanțe active: CIP: F1 - 0,04623; F2 - 0,06726; F3 - 0,20319; F4 - 0,32277 și EC: F1 - 0,06841; F2 - 0,02615; F3 - 0,04562; F4 - 0,25742. Valoarea pH-ului formulărilor a variat astfel: F1 - 5,9; F2 - 6,37; F3 - 6,02; F4 - 5,3. Graficele reziduale ale răspunsurilor observate comparativ cu cele prezise au indicat corelații satisfăcătoare, confirmând validitatea modelului de predicție. Testul ANOVA a arătat că toate rezultatele sunt semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,05$). La 25°C , s-a observat că PEG 400 a avut un efect pozitiv asupra vâscozității la cea mai mică viteză de forfecare, contribuind cu 48,358%, în timp ce PS a avut o influență negativă (contribuție 0,3486%). La 37°C , contribuția PEG 400 a scăzut la 0,3001%, iar cea a PS la 0,0004%. Analiza suprafețelor de răspuns a arătat o creștere a vâscozității odată cu creșterea concentrației de PEG 400 și o scădere a acesteia odată cu creșterea concentrației de PS. În ceea ce privește coeficientul de difuzie al CIP, s-a constatat o influență pozitivă din partea PEG 400 și una negativă din partea PS. PS a avut o contribuție majoră la scăderea difuziei (85,22%), în timp ce PEG 400 a contribuit doar cu 4,86%. Difuzia EC a fost influențată negativ de ambele variabile, cu PS având o contribuție de 31,78%, iar PEG 400 de 2,02%. Suprafețele de răspuns au confirmat că, pe măsură ce crește concentrația de PS, coeficientul de difuzie a CIP scade, iar PEG 400 determină o creștere ușoară a difuziei. Difuzia EC a avut o tendință de scădere odată cu creșterea ambilor excipienți în toate

formulările. S-a observat că atât PEG 400 (contribuție 37,9%), cât și PS (contribuție 59,47%) au avut o influență pozitivă asupra pH-ului pe măsură ce concentrațiile acestora au crescut. Acest aspect a fost confirmat și de analiza suprafețelor de răspuns.

Concluzii. Așa cum s-a observat din studiile de preformulare, în baza suprafețelor de răspuns a planurilor experimentale, pentru o formulare optimă este important să se determine cantitățile de PEG 400 și PS. Compoziția optimizată a picăturilor auriculare, care include CIP, EC și UVB, a fost determinată folosind modulul de optimizare al programului Design Expert 7.

Cuvinte cheie: preformulare, design factorial, suprafețe de răspuns, optimizare.

Bibliografie.

1. DONICI, E., CREȚU, D., VALICA, V., MAZUR, E., UNCU, L. Aplicarea proiectării experimentelor în analiza farmaceutică. In: Revista Farmaceutică a Moldovei, vol.47, nr.3, 2021. pp. 19-22. ISSN 1812 – 5077. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/142190.
2. LEUCUȚĂ, S.E., TOMUȚĂ, I. Planuri experimentale și optimizarea formulării medicamentelor. In: Risoprint. 2011. ISBN 978-973-53-0630-4.

Studiul face parte din S/proiectul, cod 080301 „Elaborarea, analiza, standardizarea și controlul calității produselor farmaceutice și suplimentelor alimentare monocomponente și în combinații, de origine sintetică și naturală”.

CZU: 615.216.85.012

APPLICATION OF FACTORIAL DESIGN IN OPTIMIZING THE PREFORMULATION OF EAR DROPS

Livia UNCU

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

Corresponding author*: livia.uncu@usmf.md

Introduction. The optimization of pharmaceutical preformulation is a crucial step in developing effective and safe drug products. Ear drops are frequently used in the treatment of otic conditions, such as otitis, inflammations, or infections, requiring a precise formulation to ensure optimal bioavailability of active substances and efficient local application. Applying factorial design during the preformulation phase allows for the identification and optimization of critical variables that influence the stability, solubility, and release of the active ingredient. This process helps reduce the number of necessary experiments and enables the development of a robust formulation with improved properties [1].

Aim of the study. The optimization of the preformulation of ear drops containing ciprofloxacin hydrochloride, econazole nitrate, and basil volatile oil.

Material and methods. Three experimental series were performed for four ear drop formulations containing ciprofloxacin hydrochloride, econazole nitrate, and basil volatile oil. To optimize the formulation, a full 3² factorial design was applied [1]. The independent variables selected were PEG 400 and Polysorbate 20 content. The parameters used as dependent variables were: viscosity at the lowest shear rate at 25 ± 0.1°C and 37 ± 0.1°C, the pH of the formulation, and the diffusion coefficient of the active ingredients through the biological membrane [2].

Results. The viscosity of the formulations was evaluated at the lowest shear rate at two distinct temperatures, 25°C and 37°C. The values obtained were as follows: Viscosity at 25°C (cP × 10²):

F1 - 2912.2; F2 - 3705.9; F3 - 3368.7; F4 - 2303.6; Viscosity at 37°C ($\text{cP} \times 10^2$): F1 - 2721.9; F2 - 3354.1; F3 - 3011.1; F4 - 2294.2. The diffusion coefficient ($D \times 10^{-3}$, cm^2/h) of the active ingredient after 45 minutes was also analyzed for two active substances: CIP: F1 - 0.04623; F2 - 0.06726; F3 - 0.20319; F4 - 0.32277 and EC: F1 - 0.06841; F2 - 0.02615; F3 - 0.04562; F4 - 0.25742. The pH values of the formulations were as follows: F1 - 5.9; F2 - 6.37; F3 - 6.02; F4 - 5.3. The residual plots of the observed responses compared to the predicted responses indicated satisfactory correlations, confirming the validity of the prediction model. ANOVA testing showed that all results were statistically significant ($p < 0.05$). At 25°C, PEG 400 had a positive effect on viscosity at the lowest shear rate, contributing 48.358%, while PS had a negative influence (contribution of 0.3486%). At 37°C, PEG 400's contribution decreased to 0.3001%, and PS's contribution decreased to 0.0004%. The response surface analysis showed an increase in viscosity with the rise in PEG 400 concentration and a decrease in viscosity with the increase in PS concentration. Regarding the diffusion coefficient of CIP, PEG 400 had a positive influence, and PS had a negative influence. PS had a major contribution to decreasing diffusion (85.22%), while PEG 400 contributed only 4.86%. EC diffusion was negatively influenced by both variables, with PS contributing 31.78% and PEG 400 2.02%. Response surface analysis confirmed that as PS concentration increased, the CIP diffusion coefficient decreased, while PEG 400 led to a slight increase in diffusion. EC diffusion showed a decreasing trend with the increase of both excipients in all formulations. It was observed that both PEG 400 (contribution of 37.9%) and PS (contribution of 59.47%) had a positive influence on pH as their concentrations increased. This was also confirmed by response surface analysis.

Conclusions. As observed from the preformulation studies based on the response surfaces of the experimental designs, determining the optimal quantities of PEG 400 and PS is essential for an optimized formulation. The optimized composition of ear drops, including CIP, EC, and UVB, was determined using the optimization module of the Design Expert 7 software.

Key words: preformulation, factorial design, response surfaces, optimization.

Bibliography.

1. DONICI, E., CREȚU, D., VALICA, V., MAZUR, E., UNCU, L. Application of Experimental Design in Pharmaceutical Analysis. In: Revista Farmaceutică a Moldovei, vol. 47, no. 3, 2021. pp. 19-22. ISSN 1812 – 5077. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/142190.
2. LEUCUȚĂ, S.E., TOMUȚĂ, I. Experimental Designs and Drug Formulation Optimization. In: Risoprint. 2011. ISBN 978-973-53-0630-4.

The study is part of S/Project code 080301 „Elaboration, analysis, standardization and quality control of pharmaceutical products and monocomponent and combination of synthetic and natural food supplements”.

Author's ORCID

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