

CZU: 615.216.85.07

STANDARDIZAREA PICĂTURILOR AURICULARE COMBINATE

Eugeniu NICOLAI¹, Sergiu PARIU¹, Vladimir VALICA^{1,2}, Livia UNCUI^{1,2}

¹Centrul de dezvoltare a medicamentelor, ²Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent*: eugeniu.nicolai@usmf.md

Introducere. Standardizarea picăturilor auriculare combinate reprezintă un pas esențial în asigurarea eficacității și siguranței acestui tip de tratament, destinat în special gestionării afecțiunilor inflamatorii și infecțioase ale urechii. În contextul creșterii incidenței infecțiilor auriculare și a cerințelor pentru soluții terapeutice mai eficiente, dezvoltarea unor formulări combinate ce includ substanțe active cu proprietăți sinergice devine o prioritate [1]. Standardizarea picăturilor cu combinații de doze fixe prezintă însă particularități și provocări specifice, cum ar fi asigurarea unei stabilități chimice și fizice între componente, compatibilitatea excipienților, precum și menținerea unui profil de eliberare controlat și reproductibil al fiecărei substanțe active. Acest demers necesită metode riguroase de testare și optimizare pentru a garanta un răspuns terapeutic constant și previzibil [2].

Scopul lucrării. Realizarea studiilor analitice de standardizare a picăturilor auriculare cu conținut de clorhidrat de ciprofloxacina, dexametazonă, loratadină și ulei volatile de busuioc.

Material și metode. În vederea standardizării picăturilor auriculare combinate ce conțin clorhidrat de ciprofloxacina (CIP), dexametazonă (DEX), loratadină (LOR) și ulei volatil de busuioc (UVB), s-au utilizat trei serii de picături produse în laborator și au fost identificați parametrii de calitate conform cerințelor Farmacopeei Române, ediția a X-a, și Farmacopeei Europene, ediția 11.0.

Rezultate. În cadrul studiului, formularea a fost descrisă ca o suspensie vâscoasă, transparentă, cu miros specific de busuioc, corespunzând standardelor OTOGUTTAE (Ph. Eur., 04/2011:0652). Pentru identificarea substanțelor active, s-a aplicat cromatografia de înaltă performanță (HPLC), iar valorile timpului de retenție pentru CIP, DEX, LOR și UVB din soluțiile probă au confirmat selectivitatea metodei, corespunzând valorilor soluțiilor standard. Intervalul de pH al picăturilor a fost stabilit între 5,0 și 7,0, măsurat prin metoda potențiometrică (Ph. Eur. 2.2.3). Determinarea concentrațiilor de substanțe active prin HPLC a confirmat conținutul în limitele specificate, cu CIP între 0,291 g și 0,309 g, DEX între 0,0194 g și 0,0206 g, LOR între 0,0194 g și 0,0206 g, și UVB între 0,388 g și 0,412 g, toate cu o variabilitate de $\pm 3\%$. Stabilitatea formulării a fost evaluată pentru 24 de luni la o temperatură de depozitare sub 25°C. Pentru ambalare, picăturile sunt distribuite în flacoane de 5 ml din polietilenă albă, prevăzute cu dop picurător și capac de siguranță, însoțite de prospect și ambalate în cutii individuale de carton. Etichetarea include seria de fabricație, data fabricației și data expirării, conform standardelor de calitate farmaceutică stabilite. În urma procedurii de standardizare, s-a definit Specificația de calitate pentru produsul farmaceutic, inclusiv Monografia Farmaceutică și Regulamentul Tehnologic de producere.

Concluzii Standardizarea picăturilor auriculare combinate cu clorhidrat de

ciprofloxacină, dexametazonă, loratadină și ulei volatil de busuioc a condus la obținerea unui produs farmaceutic sigur și eficient pentru tratamentul otitelor, respectând rigorile Farmacopeei Române și Europene. Caracteristicile fizico-chimice, incluzând transparența, vâscozitatea și pH-ul formulării, au îndeplinit specificațiile de calitate, iar identificarea prin HPLC a confirmat prezența și concentrația substanțelor active în limitele acceptate. De asemenea, metoda de ambalare și marcajul corespunzător asigură păstrarea calității produsului și conformitatea cu normele de siguranță. Studiile de stabilitate au validat astfel specificația și procedurile tehnologice aplicate în producerea picăturilor.

Cuvinte cheie: picături auriculare combinate, standardizare, calitate.

Bibliografie.

1. Leong, J.-L.; Chen, C.-H.; Huang, C.-Y.; Cheng, H.-L.; Chu, Y.-C.; Chang, C.-Y.; Cheng, Y.-F. Combination Therapy and Single-Modality Treatment for Acute Low-Tone Hearing Loss: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Brain Sci.* **2022**, *12*, 866. <https://doi.org/10.3390/brainsci12070866>
2. Nicolai E, Vislough O, Valica V, Parii S, Uncu L. Stability studies of combined ear drops for the treatment of otitis. *Mold Med J.* 2020;63(3):43-50. DOI: 10.5281/ZENODO.3958557

CZU: 615.216.85.07

STANDARDIZATION OF COMBINED EAR DROPS

Eugeniu NICOLAI¹, Sergiu PARIU¹, Vladimir VALICA^{1,2}, Livia UNCU^{1,2}

¹*Drug Development Center,* ²*Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author*: eugeniu.nicolai@usmf.md

Introduction. The standardization of combined ear drops is an essential step in ensuring the efficacy and safety of this type of treatment, particularly aimed at managing inflammatory and infectious conditions of the ear. In the context of the increasing incidence of ear infections and the demand for more effective therapeutic solutions, the development of combined formulations that include active substances with synergistic properties has become a priority [1]. However, the standardization of drops with fixed-dose combinations presents specific characteristics and challenges, such as ensuring chemical and physical stability between components, excipient compatibility, and maintaining a controlled and reproducible release profile for each active substance. This endeavor requires rigorous testing and optimization methods to guarantee a consistent and predictable therapeutic response [2].

Aim of the study. To perform analytical studies for the standardization of ear drops containing ciprofloxacin hydrochloride, dexamethasone, loratadine, and basil essential oil.

Material and methods. For the standardization of the combined ear drops containing ciprofloxacin hydrochloride (CIP), dexamethasone (DEX), loratadine (LOR), and basil essential oil (UVB), three batches of drops produced in the laboratory were used, and quality parameters were identified according to the requirements of the Romanian Pharmacopoeia, 10th edition, and the European Pharmacopoeia, 11th edition.

Results. In this study, the formulation was described as a viscous, transparent suspension with a specific basil odor, conforming to the OTOGUTTAE standards (Ph. Eur., 04/2011:0652). High-performance liquid chromatography (HPLC) was applied for the identification of active substances, and the retention time values for CIP, DEX, LOR, and UVB

in the test solutions confirmed the selectivity of the method, corresponding to the standard solution values. The pH range of the drops was established between 5.0 and 7.0, measured by the potentiometric method (Ph. Eur. 2.2.3). The determination of active substance concentrations by HPLC confirmed the content within specified limits, with CIP between 0.291 g and 0.309 g, DEX between 0.0194 g and 0.0206 g, LOR between 0.0194 g and 0.0206 g, and UVB between 0.388 g and 0.412 g, all with a variability of $\pm 3\%$. The stability of the formulation was evaluated for 24 months at a storage temperature below 25°C. For packaging, the drops are distributed in 5 ml white polyethylene bottles with a dropper cap and safety closure, accompanied by an insert and packaged in individual cardboard boxes. Labeling includes the batch number, manufacturing date, and expiration date, in accordance with established pharmaceutical quality standards. Following the standardization procedure, the Quality Specification for the pharmaceutical product, including the Pharmacopoeial Monograph and the Technological Regulation for production, was defined.

Conclusions. The standardization of combined ear drops with ciprofloxacin hydrochloride, dexamethasone, loratadine, and basil essential oil has led to the development of a safe and effective pharmaceutical product for the treatment of otitis, complying with the requirements of the Romanian and European Pharmacopoeia. The physicochemical characteristics, including transparency, viscosity, and pH of the formulation, met the quality specifications, and identification by HPLC confirmed the presence and concentration of active substances within acceptable limits. Furthermore, the packaging method and appropriate labeling ensure the maintenance of product quality and compliance with safety regulations. Stability studies thus validated the specification and technological procedures applied in the production of the drops.

Key words: combined ear drops, standardization, quality.

Bibliography.

1. Leong, J.-L.; Chen, C.-H.; Huang, C.-Y.; Cheng, H.-L.; Chu, Y.-C.; Chang, C.-Y.; Cheng, Y.-F. Combination Therapy and Single-Modality Treatment for Acute Low-Tone Hearing Loss: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Brain Sci.* **2022**, *12*, 866. <https://doi.org/10.3390/brainsci12070866>
2. Nicolai E, Vislouh O, Valica V, Parii S, Uncu L. Stability studies of combined ear drops for the treatment of otitis. *Mold Med J.* 2020;63(3):43-50. DOI: 10.5281/ZENODO.3958557

Authors' ORCID

Eugeniu Nicolai	https://orcid.org/0000-0003-4666-9335
Sergiu Parii	https://orcid.org/0000-0003-2229-4444
Vladimir Valica	https://orcid.org/0000-0002-1068-5504
Livia Uncu	https://orcid.org/0000-0003-3453-2243