

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 615.272.2.014.2:616.152.32-008.64(043.2)

MAZUR Ecaterina

**ELABORAREA PRODUSULUI MEDICAMENTOS COMBINAT
NOU CU UTILIZARE ÎN HIPOPOTASEMIE**

316.01 FARMACIE

Rezumatul tezei de doctor în științe farmaceutice

Chișinău, 2026

Teza a fost elaborată în cadrul Centrului de Dezvoltare a Medicamentului și a Catedrei de chimie farmaceutică și toxicologică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Conducător:

Uncu Livia, dr. hab. șt. farm, conferențiar universitar



Conducător prin cotutelă:

Parii Sergiu, dr. hab. șt. med, conferențiar cercetător

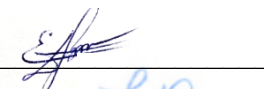


Membrii comisiei de îndrumare:

Valica Vladimir, dr. hab. în șt. farm., profesor universitar



Diug Eugen, dr. hab. șt. farm., profesor universitar



Negreș Simona, dr. hab. șt. farm., profesor universitar



Susținerea va avea loc la data de 18.11.2026, ora 14.00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei, aprobată prin decizia Consiliului Științific al USMF „Nicolae Testemițanu” din 16.09.2026, decizia nr. 9/2_4.

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Adauji Stela,
dr. hab. șt. farm., conferențiar universitar



Membrii:

Uncu Livia,
dr. hab. șt. farm., conferențiar universitar, conducător de doctorat

Valica Vladimir,
dr. hab. șt. farm., profesor universitar, referent

Ciurba Adriana-Daniela,
dr. hab. șt. farm., profesor universitar, referent

Cibotari Silvia,
dr. șt. farm., conferențiar cercetător, referent

Autor: Mazur Ecaterina



CUPRINS

INTRODUCERE	4
CONȚINUTUL TEZEI	6
1. HIPOPOTASEMIA ȘI ABORDĂRILE TERAPEUTICE ACTUALE	6
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	7
2.1. Metodologia cercetării privind elaborarea produsului medicamentos combinat.....	7
2.2. Materiale utilizate în procesul de elaborare a formulării farmaceutice	7
2.3. Metode de cercetare și echipamente utilizate în elaborarea produsului medicamentos	8
3. PREFORMULAREA, FORMULAREA, OPTIMIZAREA ȘI TEHNOLOGIA PULBERII COMBINATE	8
3.1. Analiza pieței farmaceutice a produselor cu conținut de potasiu și fundamentarea elaborării unui nou medicament combinat	8
3.2. Evaluarea compatibilității substanțelor active și a excipienților prin spectroscopie FTIR și DSC	8
3.3. Elaborarea pulberii combinate și determinarea parametrilor tehnologici.....	11
3.4. Evaluarea disponibilității farmaceutice <i>in vitro</i> a pulberii combinate cu aplicarea testului de dizolvare.....	12
3.5. Tehnologia de obținere a pulberii combinate cu AspK, AspMg, OrK și Spir.....	13
4. ELABORAREA METODELOR DE ANALIZĂ ȘI STANDARDIZARE A PULBERII COMBINATE. STUDII DE STABILITATE	13
4.1. Metode chimice și fizico-chimice utilizate pentru identificarea SA.....	13
4.2. Metode analitice de dozare ale substanțelor active.....	14
4.3. Studii de stabilitate și standardizarea pulberii combinate.....	17
5. EVALUAREA TOXICITĂȚII ȘI EFECTULUI DE CORECȚIE A HIPOPOTASEMIEI A PULBERII COMBINATE	17
CONCLUZII GENERALE.....	18
RECOMANDĂRILE PRACTICE	19
BIBLIOGRAFIE	19
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI.....	20
ADNOTARE	26
ABSTRACT	27

INTRODUCERE

Actualitatea temei. Hipopotasemia reprezintă una dintre cele mai frecvente tulburări hidroelectrolitice întâlnite în practica clinică, când nivelul potasiului din sânge este mai scăzut decât cel normal (3,5 - 5,5 mEq/l), fiind asociată cu un risc crescut de complicații cardiovasculare, neuromusculare și metabolice. Deficitul de potasiu favorizează apariția tulburărilor de ritm cardiac și agravează prognosticul pacienților cu boală coronariană, infarct miocardic în antecedente, hipertrofie ventriculară și insuficiență cardiacă, ceea ce evidențiază necesitatea monitorizării și corectării prompte a dezechilibrelor electrolitice [5]. Diagnosticul hipopotasemiei poate fi întârziat deoarece manifestările clinice sunt adesea nespecifice și se suprapun cu simptomele altor afecțiuni, precum durere de cap, slăbiciunea musculară, fatigabilitatea și slăbiciunea generală. Manifestările mai specifice hipopotasemiei sunt slăbiciunea musculară progresivă, crampele musculare, paresteziile, hiporeflexia, tulburările de ritm cardiac și, în formele severe, paralizia flască și insuficiența respiratorie. Confirmarea hipopotasemiei necesită determinarea concentrației serice a potasiului și electrocardiogramă [3, 4, 14, 16].

Conform datelor, aproximativ 17% din maladiile cardiovasculare au drept origine hipopotasemia. Acest dezechilibru electrolitic apare frecvent ca urmare a administrării unor medicamente, în special a diureticelor tiazidice și de ansă, care favorizează pierderile renale de potasiu [1, 6]. În acest context, riscurile asociate hipopotasemiei sunt mai mari la pacienții cu antecedente cardiovasculare, precum boala coronariană, infarctul miocardic, hipertrofia ventriculară stângă sau insuficiența cardiacă congestivă [5, 17]. În Republica Moldova, bolile aparatului cardiovascular continuă să dețină primul loc în structura mortalității, numărul deceselor atribuite acestei patologii constituind 20.993 în anul 2022, 19.511 în anul 2023 și 19.316 în anul 2024 [2].

Corecția hipopotasemiei se realizează în funcție de severitatea deficitului, prin ajustarea aportului alimentar și administrarea preparatelor cu potasiu. Totuși, terapia existentă prezintă anumite limite, precum conținutul insuficient de potasiu elementar, solubilitatea și biodisponibilitatea neoptimizate, formele farmaceutice insuficient adaptate necesităților pacientului, tolerabilitatea gastrointestinală redusă și, în mod deosebit, disponibilitatea limitată a combinațiilor terapeutice optimizate, cu mecanisme de acțiune complementare. De aceea, a apărut necesitatea dezvoltării unor produse medicamentoase noi, capabile să asigure simultan suplimentarea potasiului, reducerea pierderilor acestuia și corectarea dezechilibrelor electrolitice asociate [7, 11].

În acest context, este justificată elaborarea unui produs medicamentos combinat tetracomponent, sub formă de pulbere dozată în sachete, care asociază aspartatul de potasiu, aspartatul de magneziu, orotatul de potasiu și spironolactona, destinat utilizării în hipopotasemie. Asocierea propusă urmărește combinarea aportului de potasiu și magneziu cu acțiunea potasiu-economisitoare a spironolactonei. Elaborarea produsului presupune fundamentarea compatibilității componentelor, optimizarea compoziției și tehnologiei de preparare, dezvoltarea și validarea metodelor de analiză, standardizarea și evaluarea stabilității, precum și investigarea preclinică, în vederea obținerii unui produs medicamentos combinat standardizat, stabil și cu potențial de aplicare practică.

Scopul cercetării a constat în elaborarea, optimizarea, standardizarea și evaluarea preclinică a unui produs medicamentos combinat, sub formă de pulbere dozată în sachete, destinat utilizării în hipopotasemie.

Obiectivele cercetării:

1. evaluarea pieței medicamentelor și suplimentelor alimentare cu conținut de potasiu din Republica Moldova, destinate utilizării în hipopotasemie;
2. realizarea studiilor de preformulare, formulare și evaluare biofarmaceutică în vederea argumentării compoziției și formei farmaceutice a produsului medicamentos combinat;
3. elaborarea tehnologiei de fabricare a pulberii dozate în sachete, în condiții de laborator;
4. elaborarea, optimizarea și validarea metodelor analitice de identificare, dozare și control al calității substanțelor active și ale produsului medicamentos elaborat;
5. efectuarea studiilor de stabilitate pentru pulberea elaborată pentru determinarea termenului

- de valabilitate al produsului medicamentos;
6. standardizarea și elaborarea documentației analitice de normare;
 7. realizarea studiilor preclinice pentru determinarea toxicității acute, evaluarea efectului de corecție a hipopotasemiei și aprecierea capacității antioxidante a pulberii combinate elaborate.

Noutatea și originalitatea științifică a lucrării constau în fundamentarea și elaborarea unui produs medicamentos combinat nou, cu doze fixe, sub formă de pulbere orală dozată în sachete, destinată utilizării în hipopotasemie. Caracterul inovator al produsului este determinat de asocierea aspartatului de potasiu, aspartatului de magneziu, orotatului de potasiu și spironolactonei într-o singură formă farmaceutică, concepută pentru a asigura o acțiune multifactorială prin mecanisme complementare, contribuind la suplimentarea potasiului, reducerea pierderilor acestuia, corecție deficitului concomitent de magneziu.

Originalitatea cercetării rezidă în fundamentarea științifică a formulării prin utilizarea metodologiei SeDeM pentru optimizarea acestei formule tetracomponente și identificarea compoziției M13 și a designului experimental factorial pentru optimizarea compoziției și a proprietăților tehnologice ale pulberii, precum și în evaluarea complexă a compatibilității substanțelor active (SA) și a excipienților (Ex) prin metode termice și spectroscopice. În cadrul cercetării au fost elaborate și validate metode analitice adaptate matricei pulberii pentru identificarea și dozarea componentelor active din produsul medicamentos, au fost efectuate studii de disponibilitate farmaceutică *in vitro* a substanțelor active, studii de stabilitate în condiții de stres și în timp real, și cercetări preclinice privind toxicitatea acută, eficacitatea în corecția hipopotasemiei și capacitatea antioxidantă a preparatului, ceea ce conferă lucrării un pronunțat caracter inovator și aplicativ.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare. Cercetarea a fost realizată în conformitate cu principiile moderne ale dezvoltării farmaceutice și a inclus studii de preformulare, formulare, optimizare, standardizare și evaluare preclinică a produsului medicamentos. Compatibilitatea și stabilitatea substanțelor active și a excipienților au fost evaluate prin calorimetrie diferențială de scanare (DSC), spectroscopie în infraroșu cu transformare Fourier (FTIR) și cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC), complementare pentru depistarea interacțiunilor moleculare și termice. Optimizarea compoziției formulării produsului medicamentos combinat final s-a realizat prin aplicarea metodologiei SeDeM pentru evaluarea integrată a proprietăților tehnologice și a Design-Expert pentru cuantificarea efectelor factorilor de formulare și optimizarea răspunsurilor, utilizând excipienți farmaceutici care corespund cerințelor Farmacopeei Europene (Ph. Eur. 10).

La etapa de formulare au fost elaborate 17 formulări experimentale, prin modificarea calitativă și cantitativă a excipienților, în timp ce compoziția și dozele substanțelor active au fost menținute constante în toate modelele: fără SA (F1–F17) și cu SA (M1–M8, M13, M14, M16, M17), evaluate prin determinarea densității aparente și de tasare, indicelui Carr, raportului Hausner, unghiului de înclinare și vitezei de curgere. Dintre formulările, modelele M8, M13 și M17 au prezentat parametri tehnologici favorabili, iar în baza rezultatelor studiilor de dizolvare pentru evaluarea disponibilității farmaceutice (*in vitro*), modelul M13 a fost selectat ca formulare optimă pentru cercetările ulterioare.

Pentru controlul calității și standardizarea produsului au fost utilizate metode chimice și fizico-chimice moderne, selective și accesibile, precum cromatografie pe strat subțire (CSS), HPLC, spectrofotometrie UV-Vis, spectrometrie de absorbție atomică (AAS), spectrometrie de emisie atomică (AES) pentru verificarea conținutului elementar de Mg^{2+} și K^{+} . Elaborarea produsului medicamentos s-a desfășurat în conformitate cu recomandările ghidurilor ICH și cu principiile Bunelor Practici de Laborator (GLP) și Bunelor Practici de Fabricație (GMP).

Păstrarea, sistematizarea și prelucrarea datelor experimentale, calculele și reprezentarea grafică a rezultatelor au fost realizate, utilizând programele Microsoft Excel 2010, OriginLab 8.0 și IBM SPSS Statistics 27. Analiza statistică a inclus indicatori descriptivi (media, SD, RSD, IÎ 95%, IQR, valorile minime și maxime).

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării au fost valorificate prin elaborarea documentației tehnico-analitice și metodologice necesare pentru standardizarea și fabricarea produsului combinat elaborat „Kaliumcell”. În acest sens, a fost elaborată Monografia farmaceutică „Kaliumcel”, pulbere pentru administrare orală”, care reglementează calitatea produsului combinat MF MD-USMF 08/73 din 23.09.2025. Totodată, a fost elaborat Regulamentul tehnologic, care reglementează procesul de producere a pulberii combinate tetracomponente „Kaliumcell”, „Kaliumcell” pulbere pentru administrare orală”, nr. 7/4 din 23.09.2025.

Valoarea aplicativă a rezultatelor obținute au fost confirmate prin obținerea 12 acte de implementare, dintre care 6 științifico-didactice, integrate în curricula disciplinelor și în recomandările metodice pentru instruirea studenților Facultății de Farmacie (nr. 03-333 din 04.02.2025, nr. 03-792 din 24.03.2025, nr. 03-2321 din 07.07.2025, nr. 03-2322 din 07.07.2025, nr. 03-2323 din 07.07.2025 și nr. 03-4398 din 24.10.2025), 5 certificate de inovator dintre care 2 în calitate de prim autor: „Aplicarea metodologiei de determinare a compatibilității componentelor în forme farmaceutice solide combinate prin metoda spectroscopiei în infraroșu cu transformare Fourier (FTIR) și „Prepararea pulberii combinate cu conținut de aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă”.

Rezultatele cercetării au fost implementate în activitatea științifico-practică a Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” (Act de implementare nr. 2 din 03.03.2026) și a Centrului de Dezvoltare a Medicamentului al USMF „Nicolae Testemițanu” (Act de implementare nr. 1 din 04.03.2026), și un act de implementare în proces practic în cadrul SC „Balkan Pharmaceuticals” SRL (Act de implementare nr. 158 din 24.04.2026), demonstrând aplicabilitatea industrială a produsului medicamentos combinat elaborat și posibilitatea integrării acestuia în procesul de producere. Implementarea confirmă valoarea practică, caracterul inovator și perspectivele de transfer tehnologic ale produsului dezvoltat.

Publicații la tema tezei. Rezultatele cercetării au fost aprobate prin publicații științifice: articole -11, inclusiv articole în reviste ISI, SCOPUS – 1 (IF 6.9), dintre care 2 articole în calitate de monoautor; rezumate – 38, dintre care 4 rezumate în calitate de monoautor, inclusiv în culegeri ale manifestărilor științifice internaționale - 14; prezentarea acestora în cadrul a 41 de participări active la manifestări științifice naționale și internaționale, inclusiv comunicare în plen - 1, comunicări orale - 12, postere - 28; certificate de inovator - 5 (dintre care 2 în calitate de primul autor), regulament tehnologic - 1, monografie farmaceutică - 1, acte de implementare în practică - 12, inclusiv: în practică în cadrul SC „Balkan Pharmaceuticals” SRL - 1, în procesul științifico-practic - 5, inclusiv în cadrul Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” al Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; în procesul didactic la curriculum-ul disciplinelor Facultății de Farmacie - 6.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 141 pagini de text de bază și cuprinde introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie cu 181 titluri și 18 anexe. Structura lucrării include capitolul de analiză a literaturii de specialitate, capitolul „Materiale și metode de cercetare” și 3 capitole consacrate cercetărilor proprii. Materialul ilustrativ este reprezentat de 40 figuri și 25 tabele.

Cuvinte-cheie: hipopotasemie, produs medicamentos combinat, pulbere orală, aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu, spironolactonă, formulare, standardizare, validare, HPLC, spectrofotometrie UV-Vis, FTIR, DSC, studii de stabilitate, studii preclinice.

CONȚINUTUL TEZEI

1. HIPOPOTASEMIA ȘI ABORDĂRILE TERAPEUTICE ACTUALE

Potasiul (K^+) este principalul cation intracelular și un electrolit esențial pentru funcționarea organismului. Acesta participă la transmiterea impulsurilor nervoase, contracția musculaturii scheletice și cardiace, menținerea potențialului de membrană, echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic, precum și la metabolismul energetic și glucidic. Aproximativ 98% din cantitatea totală de potasiu se află în compartimentul intracelular, iar concentrația fiziologică serică este de 3,5–5,5

mmol/L [3, 4].

Hipopotasemia, definită prin scăderea concentrației serice a potasiului sub 3,5 mmol/L, reprezintă una dintre cele mai frecvente tulburări electrolitice întâlnite în practica clinică. Cele mai frecvente cauze sunt tratamentul cu diuretice, pierderile gastrointestinale, aportul insuficient de potasiu, hipomagneziemia și unele afecțiuni endocrine și renale [5].

Manifestările clinice sunt nespecifice și includ fatigabilitate, slăbiciune musculară, crampe și parestezii, iar în formele severe pot apărea paralizie, insuficiență respiratorie și tulburări grave de ritm cardiac. Deoarece simptomele sunt asemănătoare celor din numeroase alte afecțiuni, diagnosticul poate fi confirmat doar prin determinarea concentrației serice a potasiului și evaluarea modificărilor electrocardiografice. Hipopotasemia este asociată cu un risc crescut de complicații cardiovasculare, în special la pacienții cu boală coronariană, infarct miocardic sau insuficiență cardiacă, dar poate influența și funcția renală, metabolismul osos și metabolismul glucidic [5, 15].

Tratamentul depinde de severitatea deficitului și de cauza acestuia. În formele ușoare se recomandă corectarea aportului alimentar și administrarea preparatelor orale cu potasiu (clorură, citrat, orotat sau aspartat de potasiu, inclusiv combinații cu magneziu), iar în formele severe este necesară administrarea intravenoasă sub monitorizare electrocardiografică [3]. În hipopotasemia indusă de diuretice sunt utilizate și diuretice economisitoare de potasiu, precum spironolactona.

Deși există numeroase preparate medicamentoase cu potasiu, acestea prezintă limitări legate de tolerabilitatea gastrointestinală, conținutul redus de potasiu elementar, necesitatea administrării repetate și lipsa unor combinații capabile să corecteze simultan deficitul electrolitic și să reducă pierderile de potasiu [6, 10]. Aceste limitări justifică dezvoltarea unor produse medicamentoase combinate, cu eficacitate și complianță terapeutică superioare.

Pe piața farmaceutică, preparatele combinate destinate corectării deficitului de potasiu sunt reprezentate predominant de asocieri ale sărurilor de potasiu cu magneziu, asociere justificată prin faptul că hipomagneziemia favorizează pierderile renale de potasiu și poate determina sau menține hipopotasemia. În vederea diversificării surselor de potasiu și completării acțiunii formulei la nivel metabolic, în combinația propusă a fost inclus și OrK. Totodată, la pacienții cu antecedente cardiovasculare aflați sub tratament cronic cu diuretice tiazidice, asocierea unui diuretic economisitor de potasiu, precum Spir, poate contribui la reducerea pierderilor renale de potasiu [1, 9]. Astfel, asocierea AspK, AspMg, OrK și Spir într-un singur produs medicamentos propune o abordare complexă, bazată pe mecanisme complementare, pentru corecția hipopotasemiei [7].

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Metodologia cercetării privind elaborarea produsului medicamentos combinat

Studiul a fost realizat în cadrul Centrului de Dezvoltare a Medicamentului al USMF „Nicolae Testemițanu”, Laboratoarele de Elaborare, Analiză și Standardizare a Medicamentului și de Fitochimie și Bioanalize. Au fost efectuate studiile de preformulare, formulare, evaluare biofarmaceutică, dezvoltare și validare a metodelor analitice, precum și studiile de stabilitate ale pulberii combinate cu aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă, utilizând metode precum CSS, HPLC, spectrofotometria UV-Vis, testul de dizolvare și determinarea parametrilor tehnologici.

Cercetările complementare au fost realizate în colaborare cu Institutul de Chimie al USM (spectroscopie FTIR AAS, AES), Universitatea din Debrecen, Ungaria (spectroscopie FTIR, ICP-OES), Universitatea din Graz, Austria (CSS, HPLC) și Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România (DSC).

Studiile preclinice au fost efectuate în Laboratorul de Evaluare Preclinică a Medicamentului al CDM, cu aprobarea Comitetului de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 57 din 12.04.2018). Acestea au inclus evaluarea toxicității acute pe 60 de șoareci albi de laborator și evaluarea procesului de restabilirea a potasiului și a activității antioxidante pe 24 de șobolani albi de laborator, aplicând un model experimental de hipopotasemie, indusă cu furosemid.

2.2. Materiale utilizate în procesul de elaborare a formulării farmaceutice

În cadrul cercetării au fost utilizate standarde de referință: aspartat de potasiu semihidrat, aspartat de magneziu dihidrat și spironolactonă (European Pharmacopoeia), orotat de potasiu (Sigma-Aldrich). Pentru elaborarea formulărilor experimentale au fost utilizate substanțele medicamentoase AspK, AspMg, OrK și Spir, precum și excipienți și substanțe auxiliare: celuloză microcristalină, lactoză anhidră și monohidrată, stearat de magneziu, acid stearic, acid citric, manitol, zaharină, fructoză și acid L-aspartic. Excipienții utilizați la elaborarea formulărilor au fost de calitate farmaceutică și admiși pentru utilizare farmaceutică în conformitate cu cerințele Ph. Eur.10, iar reactivii și solvenții au avut un grad de puritate corespunzător metodelor de analiză aplicate.

Formele farmaceutice au fost elaborate și preparate în serii experimentale de laborator: 3 serii de pulbere combinată tetracomponentă, dozată în sachete, cu conținut de AspK, AspMg, OrK și Spir.

2.3. Metode de cercetare și echipamente utilizate în elaborarea produsului medicamentos

În studiu au fost aplicate metode instrumentale moderne pentru analiza calitativă și cantitativă, cu sensibilitate și exactitate înalte. Compatibilitatea dintre SA și Ex a fost evaluată prin spectroscopie FTIR (Perkin Elmer Spectrum Two cu ATR, USA) și DSC (Mettler Toledo DSC 822, Elveția). Studiile analitice au fost efectuate prin aplicarea metodelor: spectrofotometrie UV-Vis (*Agilent Technologies 8453, Shimadzu 1800*), spectroscopie de emisie atomică (*Agilent Technologies 5100 ICP-OES*) și spectroscopie de absorbție atomică (*AAS-1 Carl Zeiss, Germania*), HPLC cu UV detector (*Shimadzu LC-20A, Agilent 1100*) și detector de fluorescență (*Agilent 1260*). Parametrii tehnologici ai pulberilor au fost determinați, utilizând aparatură pentru evaluarea densității tasate, fluidității și granulometriei. Testele de dizolvare *in vitro* au fost efectuate cu aparatul Electrolab TDT-8, iar determinarea cantitativă a SA eliberate în mediu de dizolvare s-a efectuat prin HPLC (*Shimadzu LC-20A, Agilent 1260*). Dozarea SA din pulbere combinată a fost efectuată prin complexonometrie, dozare formolică și HPLC (*Shimadzu LC-20A*). Pentru pregătirea probelor au fost utilizate pH-metru, balanțe analitice și cuptor cu mufă. Pentru cromatografia pe strat subțire au fost utilizate plăci cromatografice Xtra SIL G/UV₂₅₄.

3. PREFORMULAREA, FORMULAREA, OPTIMIZAREA ȘI TEHNOLOGIA PULBERII COMBinate

3.1. Analiza pieței farmaceutice a produselor cu conținut de potasiu și fundamentarea elaborării unui nou medicament combinat

Analiza pieței farmaceutice din Republica Moldova (Nomenclatorul de stat al medicamentelor și Registrul de stat al suplimentelor alimentare, 27.12.2025) a evidențiat că numărul medicamentelor destinate tratamentului hipopotasemiei este relativ redus, comparativ cu suplimentele alimentare. S-a constatat că medicamentele combinate reprezintă aproximativ o treime din preparatele utilizate în practica medicală generală și o cincime din terapia spitalicească [11].

Evaluarea structurii pieței a demonstrat predominanța preparatelor ce conțin aspartat de potasiu în asociere cu aspartat de magneziu (38,5%), urmate de preparatele pe bază de clorură de potasiu (23,1%) și de cele care conțin carbonați/bicarbonați de potasiu în asociere cu săruri de magneziu (15,4%). Celelalte forme de săruri de potasiu au fost identificate în proporții mai reduse, de câte 7,7%. Preparatele cu L-aspartat conțin cantități mai reduse de potasiu elementar, acestea prezintă o biodisponibilitate superioară comparativ cu sărurile anorganice. Totodată, analiza a demonstrat că pe piața Republicii Moldova nu există un preparat care să asocieze L-aspartatul de potasiu, aspartatul de magneziu, orotatul de potasiu și spironolactona, fapt ce a justificat elaborarea produsului medicamentos combinat „Kaliumcell”.

3.2. Evaluarea compatibilității substanțelor active și a excipienților prin spectroscopie FTIR și DSC

Compatibilitatea SA (AspK, AspMg, OrK și Spir), atât între ele, cât și cu excipienții, a fost evaluată prin spectroscopia FTIR și DSC. Au fost înregistrate spectrele FTIR ale substanțelor individuale, ale amestecurilor binare SA-SA și SA-Ex (raport 1:1, m/m), precum și termogramele

DSC corespunzătoare (figura 1).

Spectrele FTIR ale SA individuale au confirmat identitatea acestora prin prezența benzilor caracteristice. Pentru aspartatul de potasiu (AspK) au fost evidențiate benzile corespunzătoare vibrațiilor $\nu(\text{NH}_3^+)$ în domeniul $3286\text{--}3010\text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ în jurul 1600 cm^{-1} și $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ la aproximativ 1400 cm^{-1} . Aspartatul de magneziu (AspMg) a prezentat benzile caracteristice la 3034 și 2643 cm^{-1} ($\nu(\text{NH}_3^+)$), 1571 cm^{-1} ($\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$) și 1392 cm^{-1} ($\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$). Pentru orotatul de potasiu (OrK) au fost identificate benzile carbonilului lactamic $\nu(\text{C=O})$ în jurul 1690 cm^{-1} , benzile $\nu(\text{COO}^-)$ în domeniul $1560\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$ și banda $\nu(\text{N-H})$ în jurul 3100 cm^{-1} . Spectrul spironolactonei (Spir) a fost caracterizat prin benzile intense ale grupărilor carbonil $\nu(\text{C=O})$ la 1764 , 1689 și 1672 cm^{-1} , precum și benzile la $1282\text{--}1220\text{ cm}^{-1}$ corespunzătoare vibrațiilor C-H și C-O specifice structurii steroidice. Spectrele obținute au corespuns standardelor de referință și datelor din literatura de specialitate.

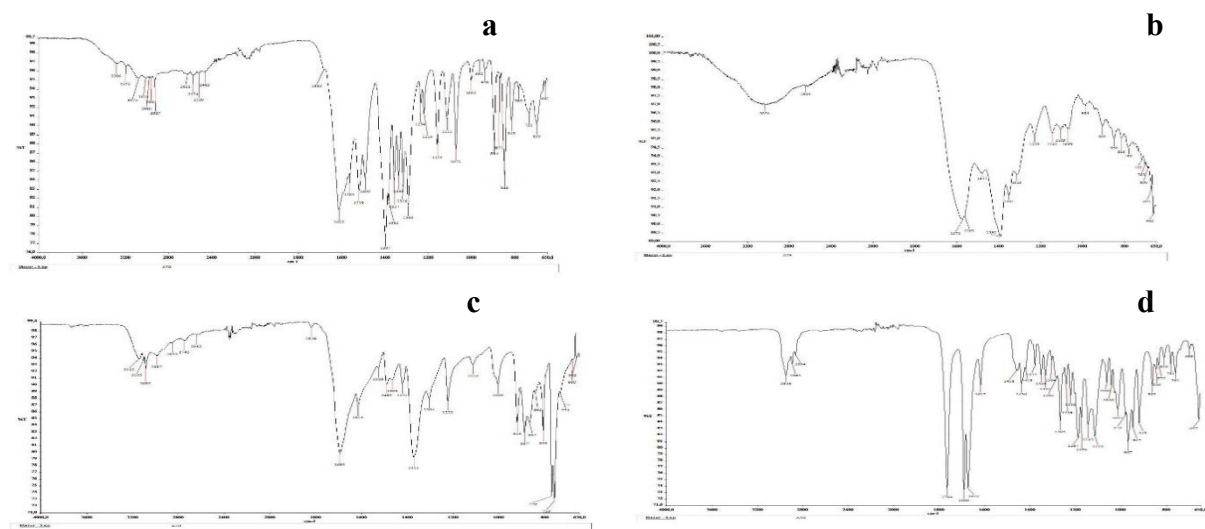


Figura 1. Spectrele FTIR ale substanțelor active individuale: a – aspartat de potasiu (AspK); b – aspartat de magneziu (AspMg); c – orotat de potasiu (OrK); d – spironolactonă (Spir)

Analiza amestecurilor binare SA-SA a evidențiat păstrarea benzilor caracteristice ale tuturor componentelor. Pentru sistemele AspK-AspMg și AspMg-OrK s-au observat lărgirea benzilor din domeniul $3300\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$, deplasări ale benzilor carboxilat ($1600\text{--}1370\text{ cm}^{-1}$) și apariția unei benzi slabe la $500\text{--}600\text{ cm}^{-1}$, atribuită interacțiunilor Mg-O. În amestecurile AspK-OrK, AspMg-Spir, AspK-Spir și OrK-Spir au fost înregistrate doar deplasări nesemnificative ale benzilor C=O, COO^- și N-H, fără apariția unor benzi noi, ceea ce confirmă predominarea interacțiunilor fizice (legături de hidrogen și interacțiuni electrostatice) și absența reacțiilor chimice între SA.

Compatibilitatea cu excipienții a fost evaluată pentru 17 excipienți prin analiza a 68 de amestecuri binare SA-Ex, dintre care celuloza microcristalină și acidul stearic au prezentat doar suprapuneri și deplasări minore ale benzilor caracteristice, confirmând compatibilitatea fizico-chimică cu toate SA. Aromatizantul de lămâie a determinat modificări mai pronunțate ale benzilor din domeniul $3295\text{--}3142\text{ cm}^{-1}$, fără apariția unor benzi noi, ceea ce indică interacțiuni intermoleculare slabe. În schimb, acidul citric și zaharina sodică au prezentat modificări spectrale semnificative și au fost excluse din etapa de formulare.

Analiza DSC a confirmat comportamentul termic caracteristic al substanțelor active și compatibilitatea acestora în amestecurile binare. AspK a prezentat două efecte endoterme caracteristice, principalul la $164\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = 159,2\text{ J/g}$), asociat formării acidului poliaspartic și transformării ulterioare în polisuccinimidă, cu degradare peste $280\text{ }^{\circ}\text{C}$, indicând o bună stabilitate termică. AspMg a prezentat un profil similar, precedat de un proces de deshidratare și cu debutul degradării la aproximativ $260\text{ }^{\circ}\text{C}$. OrK a evidențiat două vârfuri endoterme la $416,90\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = 124,65\text{ J/g}$) și $429,41\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = 269,55\text{ J/g}$), atribuite topirii a două forme polimorfice și caracteristice unei stabilități termice superioare. Spir a prezentat un vârf endoterm de topire la $207,44\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = 51,25\text{ J/g}$), urmat de descompunerea termică la temperaturi de peste $250\text{ }^{\circ}\text{C}$,

caracteristică unei stabilități termice moderate (figura 2).

Termogramele amestecurilor binare SA-SA au evidențiat păstrarea principalelor efecte termice ale componentelor, cu deplasări minore ale temperaturilor și entalpiilor. Pentru sistemele care conțin AspK și AspMg au fost observate procesele caracteristice formării acidului poliaspartic (150–167 °C; $\Delta H = 19$ –115 J/g) și polisuccinimidei (230–252 °C; $\Delta H = 49$ –210 J/g). În amestecurile cu OrK s-au menținut efectele endoterme specifice topirii la 406–437 °C ($\Delta H = 65$ –364 J/g), iar în sistemele ce conțin Spir s-a păstrat vârful de topire caracteristic la 200–208 °C ($\Delta H = 17$ –29 J/g), fără apariția unor noi tranziții termice. Analiza comparativă a termogramelor DSC ale amestecurilor binare SA-SA a evidențiat păstrarea principalelor efecte termice caracteristice SA.

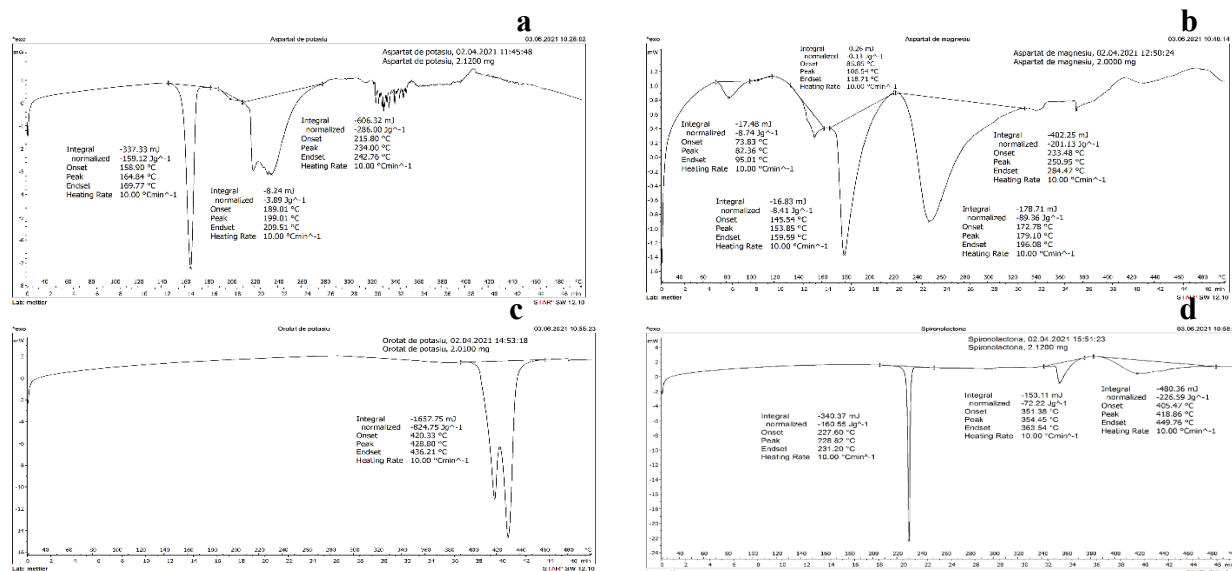


Figura 2. Termogramele DSC ale substanțelor active individuale: a – aspartat de potasiu (AspK); b – aspartat de magneziu (AspMg); c – orotat de potasiu (OrK); d – spironolactonă (Spir)

În sistemele care conțin AspK și/sau AspMg au fost identificate procesele specifice de formare a acidului poliaspartic și de transformare ulterioară în polisuccinimidă, cu temperaturi maxime cuprinse între 149,54–166,56 °C și 229,87–251,69 °C, respectiv. În amestecurile care conțin Spir, efectul endoterm corespunzător topirii acestuia s-a menținut în intervalul 199,59–208,14 °C, iar în cele care conțin OrK au fost păstrate cele două vârfuri endoterme caracteristice formelor polimorfe, situate la aproximativ 413–418 °C și 430–437 °C. Deplasările reduse ale temperaturilor și modificările entalpiilor sunt atribuite interacțiunilor fizice dintre componente și efectului de diluție în amestec, fără apariția unor noi tranziții termice sau dispariția celor caracteristice SA. Aceste rezultate demonstrează compatibilitatea termică a combinațiilor investigate și susțin utilizarea lor în elaborarea produsului medicamentos combinat.

Analiza DSC a amestecurilor binare SA-Ex (40 termograme) a evidențiat diferențe în comportamentul termic al sistemelor investigate. În amestecurile cu celuloză microcristalină (CMC), au fost păstrate principalele tranziții termice ale SA. Pentru sistemul OrK/CMC, topirea excipientului a fost observată la $T_{max} = 345,58$ °C ($\Delta H = 198,87$ J/g), iar formele polimorfe ale orotatului de potasiu s-au menținut la 420,15 °C ($\Delta H = 90,66$ J/g) și 438,45 °C ($\Delta H = 120,69$ J/g), confirmând compatibilitatea termică a componentelor.

În sistemele cu stearat de magneziu (MgStear), procesele caracteristice AspK, AspMg și OrK au fost păstrate. Pentru AspK, transformarea în acid poliaspartic și formarea polisuccinimidei au fost înregistrate la 163,48 °C ($\Delta H = 106,31$ J/g) și 237,75 °C ($\Delta H = 156,53$ J/g), iar pentru AspMg la 160,90 °C ($\Delta H = 17,07$ J/g) și 251,15 °C ($\Delta H = 63,22$ J/g). În sistemul OrK/ MgStear, efectele endoterme caracteristice s-au menținut la 411,97 °C ($\Delta H = 115,71$ J/g) și 434,72 °C ($\Delta H = 109,29$ J/g). În schimb, în amestecul Spir/ MgStear, temperatura de topire a spironolactonei s-a deplasat la 180,79 °C ($\Delta H = 28,97$ J/g), sugerând interacțiuni fizice între componente.

În ansamblu, analiza DSC a demonstrat lipsa interacțiunilor fizico-chimice incompatibile semnificative în condițiile investigate a majorității combinațiilor investigate și a contribuit la

selectarea excipienților pentru formularea produsului medicamentos combinat. Modificările profilului termic evidențiate pentru sistemul Spir/stearat de magneziu au indicat posibile interacțiuni între componente, motiv pentru care stearatul de magneziu a fost înlocuit cu acid stearic în formularea finală. Utilizarea celulozei microcristaline, lactozei și acidului stearic a asigurat compatibilitatea termică a SA și stabilitatea formulării dezvoltate.

Rezultatele spectroscopiei FTIR au fost confirmate prin analiza DSC, ce a demonstrat păstrarea efectelor termice caracteristice ale componentelor și absența unor noi tranziții termice. Pe baza studiilor de compatibilitate au fost selectați drept excipienți compatibili: celuloza microcristalină (MCC), acidul stearic și aromatizant pe bază de limonen, utilizați ulterior la elaborarea formulărilor experimentale.

3.3. Elaborarea pulberii combinate și determinarea parametrilor tehnologici

Pe baza rezultatelor studiilor de compatibilitate, au fost elaborate 17 formulări experimentale (F) cu diferite tipuri și proporții de excipienți, inițial în absența SA, pentru optimizarea proprietăților tehnologice ale amestecurilor. Acestea au fost evaluate prin metoda SeDeM, iar formulările care au îndeplinit criteriile de SeDeM și procesabilitate au fost supuse determinării parametrilor tehnologici, în vederea selectării formulării optime. Formulările selectate au fost ulterior completate cu SA, obținându-se 12 modelele experimentale (M) ale produsului medicamentos combinat, și reevaluate prin determinarea parametrilor tehnologici (tabelul 1).

Tabelul 1. Compoziția procentuală a modelelor experimentale M1–M17 ale pulberii combinate

Compoziția	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17
SA, %	23.6	23.6	23.6	23.6	23.6	23.6	23.6	23.6	23.6	23.6	23.6	23.6	23.6	23.6	23.6	23.6	23.6
MCC, %	10	25	50	0	66.4	10.0	25	50	10	25	50	0	75	10	25	50	25.4
Lactoza, %	56.4	41.4	16.4	66.4	0.0	66.4	51.4	26.4	65.4	50.4	25.4	75.4	0.0	55.4	35.4	5.4	0
Aromatizant, %	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Sacharina, %	10	10	10	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acid stearic, %	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fructoza, %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	15	20	50

Evaluarea proprietăților tehnologice a fost realizată pentru formulările experimentale de tip F (17 formulări) și M (12 formulări), prin determinarea densității inițiale și tasate, indicelui Carr (IC), raportului Hausner (HR), unghiului natural de înclinare (α) și viteza de curgere (t''). Rezultatele au fost interpretate conform criteriilor acceptate pentru pulberile destinate administrării orale, considerându-se corespunzătoare valorile IC <26%, HR <1,35, α <46° și timpul de curgere ≤ 25 s/100 g (tabelul 2).

Tabelul 2. Matricea de evaluare comparativă a parametrilor farmacotehnici ai modelelor M

Criterii de acceptare: IC < 26%; HR < 1,35; α < 46°; timp de curgere ≤ 25 s/100 g

Parametru	Criteriu	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M13	M14	M16	M17
Indicele Carr (IC, %)	IC<26%	34,74	32,97	26,14	33,29	18,70	32,77	30,91	26,14	23,03	28,52	19,00	19,10
Raportul Hausner (HR)	IH<1,35	1,53	1,49	1,35	1,50	1,23	1,49	1,45	1,35	1,30	1,40	1,23	1,24
Unghiul de înclinare (α , °)	α < 46°	46	44	40	44	34	43	42	42	34	41	32	36
Timpul de curgere la 100 g (s)	≤ 25 s	61,06	32,53	35,46	43,50	18,33	99,72	91,63	91,12	15,55	33,32	19,34	23,83
Modele selectate pentru testul de dizolvare (S)									S	S			S

Legendă:



Conform



La limită*



Neconform

* Categoria „la limită” este utilizată exclusiv ca ajutor vizual pentru valori aflate în imediata vecinătate a pragului ($\pm 5\%$); criteriile de acceptare propriu-zise rămân cele indicate în antet.

Notă: M8, M13 și M17 sunt evidențiate conform selecției efectuate în studiu. Matricea prezintă comparativ cei patru parametri farmacotehnici și nu înlocuiește evaluarea integrată utilizată pentru selecția formulărilor.

Pe baza rezultatelor obținute au fost selectate trei modele optime (M8, M13 și M17) pentru

determinarea parametrilor de cedare prin testul de dizolvare și dezvoltarea ulterioară a produsului medicamentos.

3.4. Evaluarea disponibilității farmaceutice *in vitro* a pulberii combinate cu aplicarea testului de dizolvare

Disponibilitatea farmaceutică *in vitro* a pulberilor combinate elaborate a fost evaluată prin determinarea profilului de dizolvare *in vitro*, utilizând aparatul de dizolvare Electrolab TDT-08L. Studiul a fost realizat în medii de dizolvare cu pH = 2 și pH = 6.8, la temperatura de $37 \pm 0,5$ °C, într-un volum de 500 mL și la o viteză de agitare de 75 rpm, conform recomandărilor ICH Q6A și ICH Q4B. Probele au fost prelevate la intervalele de 5, 10, 20, 30, 45 și 60 min, iar concentrația SA eliberate a fost determinată prin metoda HPLC, criteriul de acceptare fiind eliberarea a cel puțin 75% din cantitatea de SA la 45 min. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3. Rezultatele cedării SA din pulberea cu aplicarea testului de dizolvare în mediu acid și neutru

Cedarea SA în mediu acid									
Timp, min	Spir, %			OrK, %			AspK Mg, %		
	M8	M13	M17	M8	M13	M17	M8	M13	M17
0'	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
5'	63,79%	29,03%	46,55%	96,90%	76,63%	89,35%	91,21%	88,65%	85,46%
10'	74,34%	47,51%	54,57%	97,45%	89,29%	90,35%	88,55%	88,94%	93,91%
20'	76,75%	61,66%	62,26%	97,07%	97,58%	92,20%	89,76%	87,30%	92,29%
30'	77,46%	64,39%	68,55%	95,79%	97,38%	93,93%	88,26%	84,60%	88,12%
45'	81,28%	75,42%	70,97%	96,26%	97,69%	93,59%	85,66%	88,02%	87,01%
60'	91,33%	75,16%	75,54%	97,29%	95,91%	93,64%	83,77%	86,96%	87,69%
Cedarea SA în mediu neutru									
Timp, min	Spir, %			OrK, %			AspK, AspMg, %		
	M8	M13	M17	M8	M13	M17	M8	M13	M17
0'	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
5'	29,13%	36,60%	25,14%	27,50%	57,32%	36,82%	88,94%	86,94%	89,52%
10'	36,34%	43,47%	25,04%	39,23%	66,28%	44,05%	83,19%	83,39%	86,33%
20'	40,11%	41,01%	29,07%	61,46%	67,17%	55,38%	81,94%	82,04%	84,98%
30'	39,59%	40,77%	32,99%	60,07%	64,13%	58,24%	82,47%	82,97%	86,67%
45'	39,95%	43,66%	30,52%	60,41%	61,49%	58,11%	86,14%	83,14%	85,32%
60'	39,96%	40,37%	34,86%	59,52%	61,41%	61,59%	82,71%	79,71%	89,76%

Analiza profilurilor de dizolvare a evidențiat diferențe între formulările M8, M13 și M17. În mediu acid (pH = 1-2), formulările M8 și M13 au demonstrat un profil de dizolvare corespunzător, în timp ce formularea M17 a prezentat o cedare mai redusă a spironolactonei, indicând necesitatea optimizării tehnologice. În mediul cu pH = 6,8, AspK și AspMg au prezentat o eliberare rapidă și constantă, OrK o cedare moderată, iar Spir cea mai redusă dizolvare, determinată de solubilitatea sa limitată în acest mediu (figura 3).

Analiza comparativă a profilurilor de dizolvare și a parametrilor cinetici a demonstrat că formularea M13 prezintă cel mai favorabil comportament de cedare, fiind selectată drept formulare optimă pentru dezvoltarea ulterioară a pulberii combinate.

Compoziția acesteia include 0,140 g aspartat de potasiu semihidrat, substanță activă și sursă de potasiu; 0,158 g aspartat de magneziu dihidrat, substanță activă, sursă de magneziu și este esențial pentru activitatea enzimatică și funcția neuromusculară; 0,150 g orotat de potasiu, substanță activă și sursă de potasiu și contribuie la transportul intracelular al potasiului și sprijină metabolismul celular; 0,024 g spironolactonă, substanță activă cu acțiune diuretică și economisitoare de potasiu; 1,508 g celuloză microcristalină, utilizată ca diluant pentru asigurarea uniformității amestecului și îmbunătățirea proprietăților de curgere ale pulberii; 0,020 g acid stearic, cu rol de lubrifianț, pentru reducerea aderenței și facilitarea procesării pulberii, și 0,0002 g aromatizant de lămâie, destinat îmbunătățirii proprietăților organoleptice și acceptabilității produsului.

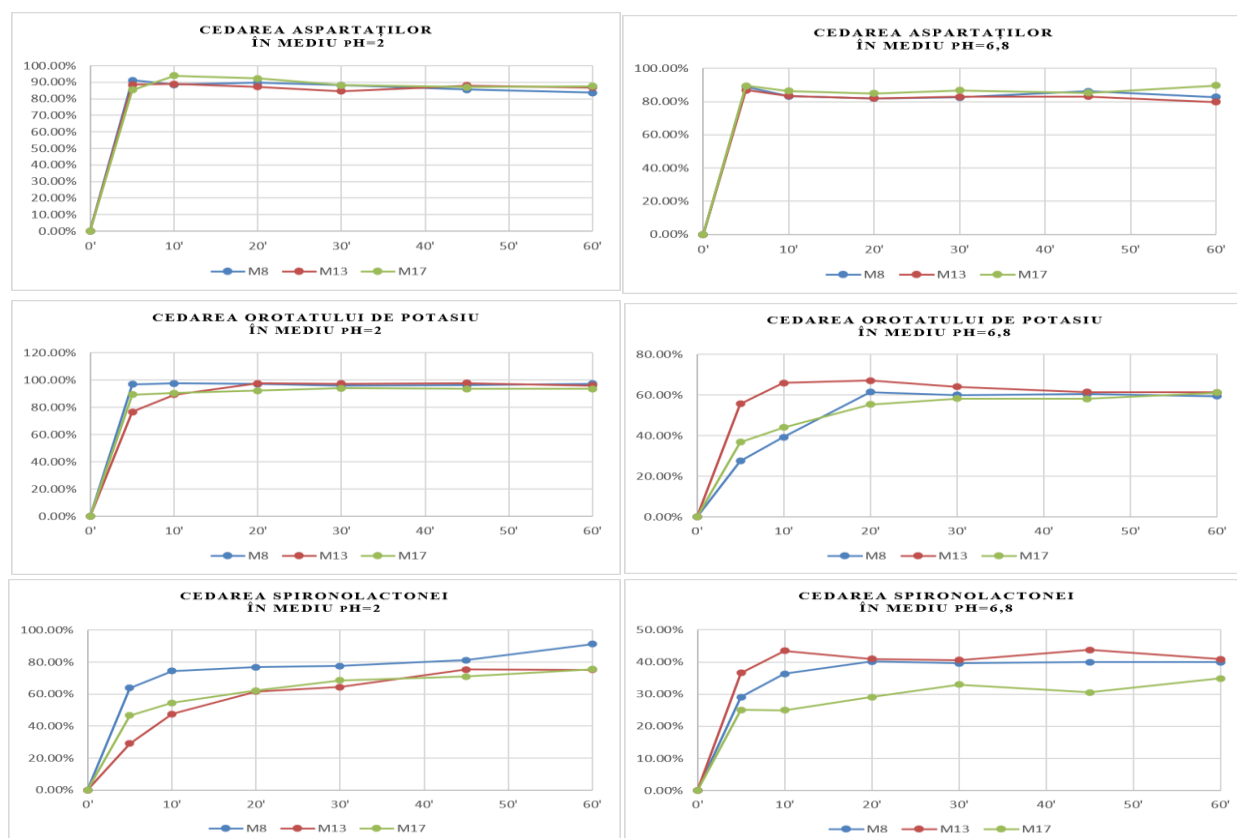


Figura 3. Cinetica dizolvării modelelor de pulberi în mediu acid (pH=2) și neutru (pH=6,8)

Compoziția optimizată a pulberii combinate a fost stabilită prin optimizare utilizând programul Design Expert. Rezultatele au confirmat formularea M13 drept compoziția optimă, în concordanță cu studiile de preformulare (tabelul 4).

Tabelul 4. Variabile independente (factori) și domeniile investigate

Factor (cod)	Denumire	Unitate	Nivel jos	Nivel sus	Media	Std. Dev.
A	MCC	%	70,00	80,00	75,00	5,00
B	Acid stearic	%	0,50	1,50	1,00	0,50
C	C (factor tehnologic)	-	0,00	1,00	0,50	0,50

3.5. Tehnologia de obținere a pulberii combinate cu AspK, AspMg, OrK și Spir

Elaborarea tehnologiei de obținere a pulberii combinate a urmărit optimizarea proceselor de prelucrare a SA și Ex, astfel încât să fie asigurate omogenitatea, stabilitatea și calitatea produsului farmaceutic. Etapele tehnologice au fost elaborate în conformitate cu cerințele Farmacopeei Europene și cu principiile Bunelor Practici de Fabricație (GMP). Materiile prime se cântăresc conform compoziției și se cern prin site cu dimensiunea ochiurilor de 160–500 μm . Celuloza microcristalină se introduce în malaxor, după care se adaugă succesiv acidul stearic, spironolactona, orotatul de potasiu, aspartatul de potasiu, aspartatul de magneziu și aromatizant. Amestecarea se efectuează până la obținerea unui amestec omogen, care este supus controlului calității, după care se dozează în sachete și se ambalează.

4. ELABORAREA METODELOR DE ANALIZĂ ȘI STANDARDIZARE A PULBERII COMBinate. STUDII DE STABILITATE

4.1. Metode chimice și fizico-chimice utilizate pentru identificarea SA

Elaborarea metodelor de analiză pentru pulberea combinată s-a realizat prin aplicarea unei abordări sistematice și a principiilor controlului calității, având la bază studiul proprietăților fizico-chimice ale SA, metodelor de identificare, dozare și control al purității acestora. Trei serii experimentale (S01, S02 și S03) ale pulberii combinate au fost preparate în LEASM al CDM și

utilizate pentru identificarea, elaborarea și validarea metodelor de analiză.

Identificarea SA s-a efectuat pe substanțele pure, amestecul mecanic (1:1) și forma farmaceutică, utilizând reacții chimice specifice grupelor funcționale și metode instrumentale de analiză. Ionul de potasiu a fost identificat prin formarea unui precipitat alb cristalin de hidrotartrat de potasiu (după răzuirea pereților eprubetei cu o baghetă de sticlă și răcirea sub jet de apă rece), precum și apariția unui precipitat galben cristalin caracteristic sării de $K_2Na[Co(NO_2)_6]$, confirmând prezența K^+ în probele analizate. Ionul de magneziu a fost confirmat prin formarea unui precipitat alb cristalin de fosfat de amoniu-magneziu $MgNH_4PO_4$, insolubil în acid acetic, solubil în acizi minerali. Ionul aspartat a fost evidențiat prin reacția cu ninhidrină, care a generat o colorație albastru-violet intensă, caracteristică aminoacizilor alifatici. Ionul orotat a fost identificat prin apariția unei colorații roșii intense în prezența ionilor Fe^{3+} , evidențiind formarea sărurilor ferice specifice orotatului. Spir a fost confirmată prin apariția unei fluorescențe galben-verzui, urmată, după încălzire, de dezvoltarea unei colorații roșii intense și degajarea de H_2S , reacție specifică fragmentelor tio-derivate, formate în urma mineralizării.

Identificarea SA din pulberea combinată s-a efectuat și prin spectrofotometrie UV-Vis și HPLC. Spectrele UV-Vis ale SA, amestecurilor mecanice și formei farmaceutice au fost înregistrate în diferiți solvenți și medii de dizolvare: soluții alcaline (0.01 M, 0.1 M, 1 M NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, $CaCO_3$ și $Mg(OH)_2$), precum și în solvenți organici (etanol, metanol, acetonitril, dimetilformamidă și dimetilsulfoxid). Cele mai bune rezultate au fost obținute utilizând soluția metanolică de spironolactonă (10 $\mu g/mL$) și soluția de NaOH 0,1 M pentru orotatul de potasiu (20 $\mu g/mL$), care au fost selectate pentru elaborarea metodei spectrofotometrice UV-Vis (figura 4).

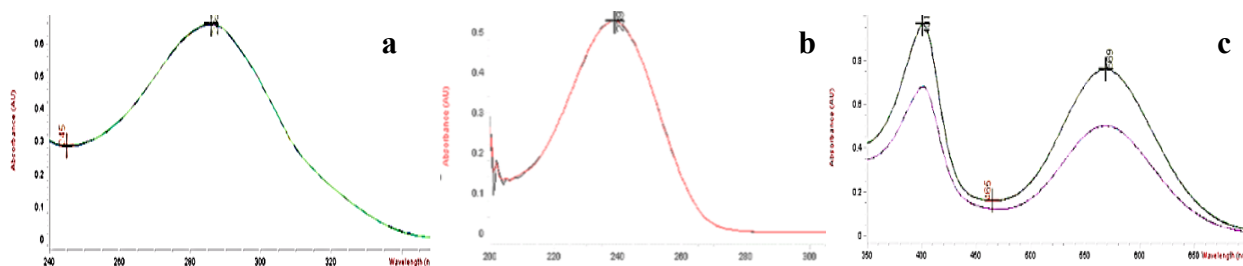


Figura 4. Spectrele de absorbție UV-Vis ale soluțiilor-probă din pulberea combinată: OrK în NaOH 0,1 M (a), Spir în metanol (b) și Aspartații (c)

Prin spectrofotometrie UV-Vis a fost efectuată identificarea SA prin compararea spectrelor soluției-probă cu cele ale soluțiilor-standard, care au prezentat maxime de absorbție caracteristice la 239 ± 2 nm pentru Spir în metanol (10 $\mu g/mL$), 286 ± 2 nm pentru OrK în NaOH 0,1 M (20 $\mu g/mL$) și 402 ± 2 nm pentru aspartați (10 $\mu g/mL$), după reacția cu ninhidrină.

4.2. Metode analitice de dozare ale substanțelor active

Dozarea complexonometrică a aspartatului de magneziu și dozarea formolică a aspartatului de potasiu.

Conținutul de aspartat de magneziu (AspMg) a fost determinat prin titrare complexonometrică cu soluție standard de Edetat disodic (Na_2EDTA), iar conținutul de aspartat de potasiu (AspK) prin titrare formolică cu NaOH 0,1 mol/L, calculat prin metoda diferenței. Determinările au fost efectuate pe 3 serii de pulbere dozată în sachete, a câte 5 repetări pentru fiecare serie. Evaluarea statistică a rezultatelor a demonstrat că valorile obținute pentru AspK au variat între 0,1339 și 0,1424 g ($p = 0,129$), iar pentru AspMg între 0,1502 și 0,1600 g ($p = 0,086$), încadrându-se în limitele admise, cu $RSD \leq 2,0\%$, confirmând precizia și reproductibilitatea metodelor de dozare.

Dozarea potasiului și magneziului prin AES și AAS

Conținutul de potasiu și magneziu a fost determinat prin spectrometrie de emisie/absorbție atomică (AES/AAS) pe 3 serii de pulbere dozată în sachete, utilizând curbe de calibrare în domeniile 2,5–10,0 mg/L pentru potasiu și 1,0–4,0 mg/L pentru magneziu. Metoda a demonstrat o liniaritate corespunzătoare, cu coeficienți de determinare $R^2 = 0,9947$ pentru potasiu și $R^2 = 0,9994$ pentru magneziu. Evaluarea statistică a rezultatelor a evidențiat un conținut de potasiu

elementar cuprins între 0,0610 și 0,0630 g ($p = 0,811$) și de magneziu elementar între 0,0128 și 0,0133 g ($p = 0,974$), valorile încadrându-se în limitele admise, cu $RSD \leq 2,0\%$, ceea ce confirmă precizia și reproductibilitatea metodei.

Dozarea spectrofotometrică UV-Vis.

Dozarea spectrofotometrică UV-Vis a pulberii combinate s-a realizat pe 3 serii de pulbere dozată în sacete, efectuând câte 5 determinări pentru fiecare serie. Evaluarea statistică a rezultatelor dozării, realizată pe probe preparate astfel încât să asigure concentrații de 20 $\mu\text{g/mL}$ OrK în 0,1M NaOH și 10 $\mu\text{g/mL}$ Spir în metanol, a demonstrat că valorile obținute pentru OrK (0,1475–0,1537 g; $p = 0,175$) la 286 ± 2 nm și Spir (0,0234–0,0243 g; $p = 0,235$) la 238 ± 2 nm se încadrează în limitele admise, cu $RSD \leq 2,0\%$.

Metoda spectrofotometrică UV-Vis a fost elaborată și validată pentru OrK și Spir în conformitate cu recomandările ghidului ICH Q2(R1/R2), prin evaluarea parametrilor de specificitate, liniaritate, precizie, acuratețe, limite de detecție și cuantificare, precum și a robusteții.

Liniaritatea metodei spectrofotometrice a fost demonstrată pentru soluțiile-standard de OrK în intervalul de concentrații 5–50 $\mu\text{g/mL}$ ($y = 0,0331x + 0,0138$, $R^2 = 0,9998$), confirmând respectarea legii Bouguer–Lambert–Beer (figura 5). Sensibilitatea metodei a fost demonstrată prin valorile $LOD = 0,119$ $\mu\text{g/mL}$ și $LOQ = 0,361$ $\mu\text{g/mL}$.

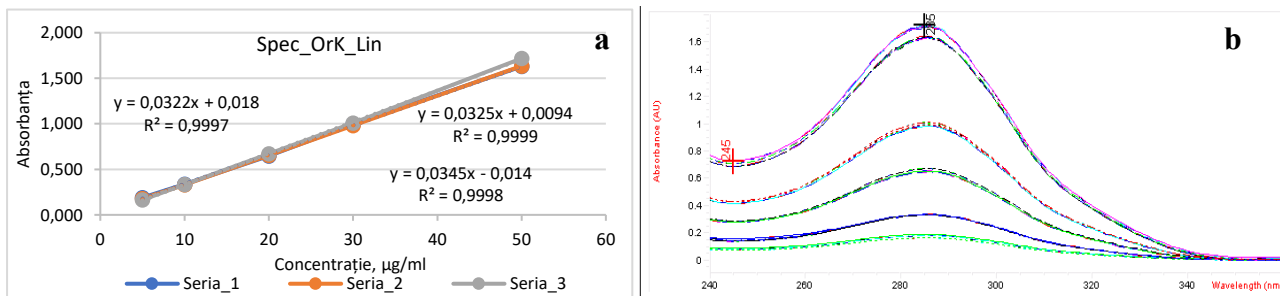


Figura 5. Liniaritatea pentru a câte trei serii experimentale: a - Curbele de calibrare și b - spectrele UV ale soluțiilor standard orotat de potasiu la diferite niveluri de concentrație (5–50 $\mu\text{g/mL}$)

Evaluarea acurateței, prin metoda adaosului standard la nivelurile de 80%, 100% și 120%, a evidențiat recuperări cuprinse între 94,55% și 102,71%, cu valori $RSD \leq 2\%$, încadrate în criteriile de acceptare. Precizia (intra- și interzi) și robustețea metodei au fost, de asemenea, confirmate prin valori $RSD \leq 2\%$, iar studiul specificității a demonstrat absența interferențelor excipienților la lungimea de undă de 286 ± 2 nm.

Liniaritatea metodei spectrofotometrice pentru Spir a fost arătată în intervalul de concentrații 5–30 $\mu\text{g/mL}$ ($y = 0,0549x + 0,0169$; $R^2 = 0,997$), confirmând aplicabilitatea acesteia pentru dozarea cantitativă a spironolactonei (figura 6). Sensibilitatea metodei a fost demonstrată prin valorile $LOD = 0,14$ $\mu\text{g/mL}$ și $LOQ = 0,44$ $\mu\text{g/mL}$.

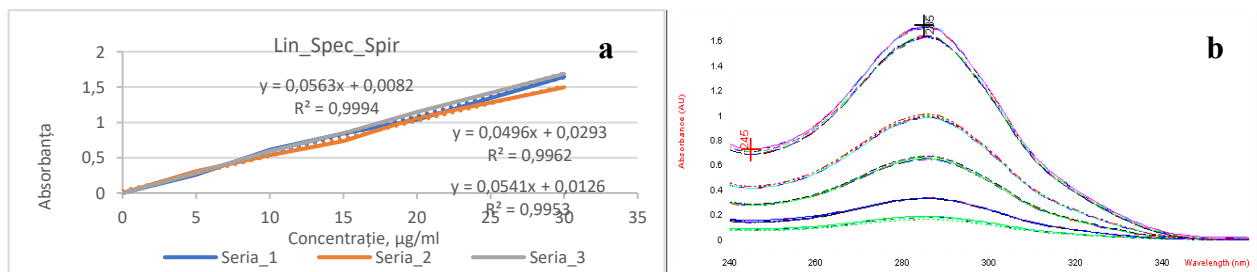


Figura 6. Liniaritatea pentru a câte trei serii experimentale: a – Curbele de calibrare și b – spectrele UV ale soluțiilor standard spironolactonă la diferite niveluri de concentrație (5–30 $\mu\text{g/mL}$)

Evaluarea acurateței, realizată prin metoda adaosului standard la nivelurile de 80%, 100% și 120%, a evidențiat recuperări cuprinse între 96,17% și 103,66%, cu valori $RSD \leq 2\%$, încadrate în criteriile de acceptare. Precizia (intra- și interzi), specificitatea și robustețea metodei au fost, de asemenea, confirmate prin valori $RSD \leq 2\%$, iar excipienții din formulare nu au prezentat

interferențe la lungimea de undă caracteristică 239 ± 2 nm.

Rezultatele validării demonstrează că metodele spectrofotometrice elaborate îndeplinesc toate criteriile prevăzute de ICH Q2(R1/R2), fiind specifice, liniare, precise, exacte, robuste și suficient de sensibile pentru identificarea și determinarea cantitativă a orotatului de potasiu și spironolactonei în pulbere combinată sub formă de sachete.

Dozarea HPLC.

Dozarea HPLC a pulberii combinate s-a realizat pe 3 serii de pulbere dozată în sachete, efectuându-se câte 5 determinări pentru fiecare serie, folosind o coloană Teknokroma C18 ($250 \times 4,6$ mm; $5 \mu\text{m}$), fază mobilă metanol : acid fosforic 0,1 % (60:40, v/v), în regim izocratic, cu debitul de $1,0 \text{ mL/min}$, la 30°C , volumul de injecție de $20 \mu\text{L}$ și detecția UV la 279 ± 2 nm pentru OrK și 240 ± 2 nm pentru Spir.

Evaluarea statistică a rezultatelor dozării, realizată pe probe preparate la concentrații de $100 \mu\text{g/mL}$ OrK și $15 \mu\text{g/mL}$ Spir, a demonstrat că valorile obținute pentru OrK ($t_R = 2,38$ min) au variat între 0,1484 și 0,1537 g ($p = 0,554$), iar pentru Spir ($t_R = 7,18$ min) între 0,0237 și 0,0240 g ($p = 1,554$), încadrându-se în limitele admise, cu $\text{RSD} \leq 2,0\%$ (figura 7).

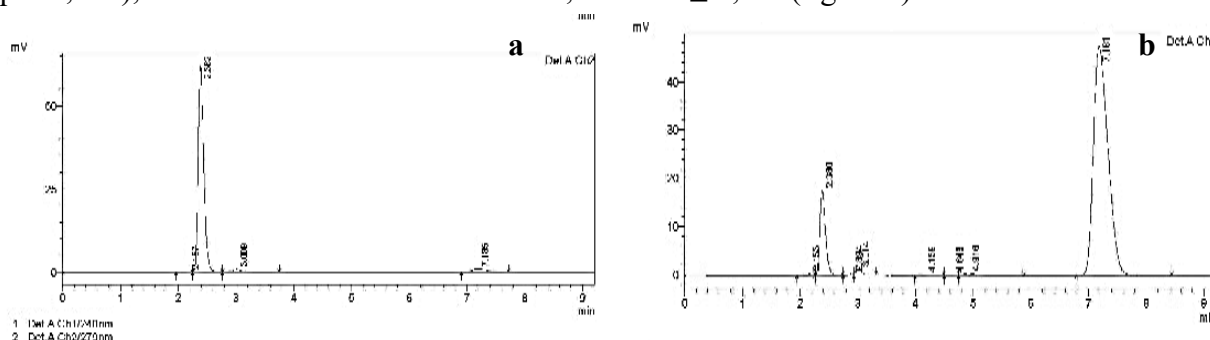


Figura 7. Cromatogramele HPLC-UV ale soluțiilor-probă de spironolactonă $15 \mu\text{g/mL}$ (a) și orotat de potasiu $100 \mu\text{g/mL}$ (b)

A fost elaborată și validată o metodă HPLC pentru determinarea simultană a orotatului de potasiu (OrK) și spironolactonei (Spir) din pulbere combinată. În etapa de dezvoltare au fost investigate diferite compoziții ale fazei mobile și condiții cromatografice, în vederea obținerii unei separări eficiente a celor două substanțe active.

Liniaritatea a fost demonstrată în intervalul $10\text{--}150 \mu\text{g/mL}$ pentru ambele substanțe active, cu coeficienți de determinare de $R^2 = 0,994$ pentru OrK și $R^2 = 0,999$ pentru Spir (figura 8). Sensibilitatea metodei a fost confirmată prin valorile LOD/LOQ de $1,28/3,88 \mu\text{g/mL}$ pentru OrK și $1,03/3,12 \mu\text{g/mL}$ pentru Spir.

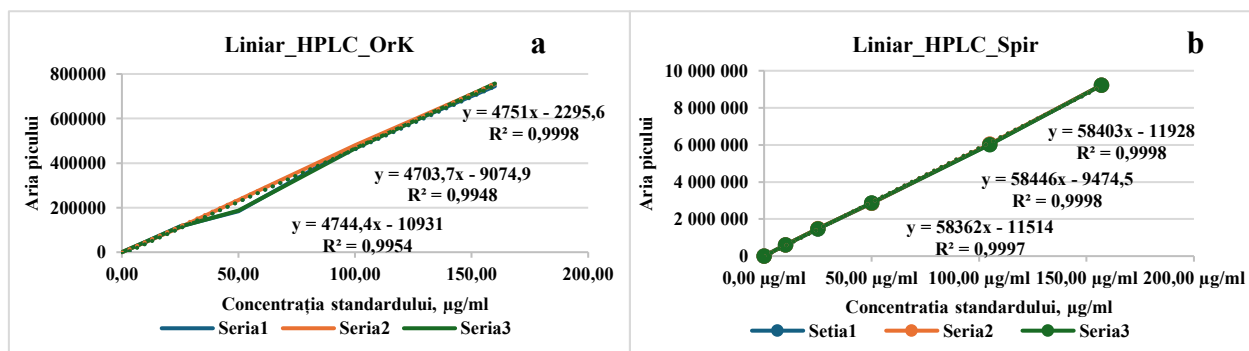


Figura 8. Curbele de calibrare ale soluțiilor standard la diferite niveluri de concentrație ($10\text{--}150 \mu\text{g/mL}$) pentru OrK (a) și Spir (b) prin HPLC

Evaluarea acurateții, prin metoda adaosului standard la nivelurile de 80%, 100% și 120%, a evidențiat recuperări de 98,25–102,76% pentru OrK și 93,90–101,02 % pentru Spir, cu valori $\text{RSD} \leq 2\%$. De asemenea, precizia (repetabilitate și precizie intermediară), specificitatea și robustețea metodei au fost confirmate, toate determinările încadrându-se în criteriile de acceptare ($\text{RSD} \leq 2\%$).

Rezultatele obținute demonstrează că metoda HPLC elaborată este specifică, liniară, precisă, exactă, robustă și suficient de sensibilă pentru determinarea simultană a orotatului de potasiu și spironolactonei în produsul medicamentos combinat. Pentru prima dată a fost elaborată o metodă HPLC pentru determinarea simultană a celor două substanțe active într-o pulbere combinată destinată tratamentului hipopotasemiei. Metoda a fost utilizată în studiile de dizolvare *in vitro* și inclusă în Monografia Farmacopeică a produsului medicamentos combinat „Kaliumcell”.

4.3. Studii de stabilitate și standardizarea pulberii combinate

Stabilitatea pulberii combinate a fost evaluată în conformitate cu recomandările ICH Q1A, prin studii de degradare forțată în condiții de hidroliză acidă și bazică, oxidare, temperatură ridicată și expunere la lumină naturală și radiații UV. Analiza modificărilor a fost realizată prin metode spectrofotometrice UV-Vis, utilizând determinări în intervale 0, 3 și 24 ore [8]. Studiile de degradare forțată au evidențiat că spironolactona este cea mai sensibilă la hidroliza acidă, alcalină și la condițiile oxidative, în timp ce orotatul de potasiu a demonstrat o stabilitate superioară. Expunerea la lumină și temperatură ridicată a determinat modificări mai reduse. Determinarea conținutului de potasiu și magneziu prin metodele AES și AAS a confirmat stabilitatea acestor componente în toate condițiile experimentale investigate.

Stabilitatea pulberii în condiții accelerate și în timp real de lungă durată combinate a fost evaluată pe trei serii experimentale în condiții accelerate (40 °C și 60 °C) și în timp real de păstrare (25 °C, pe o perioadă de 24 luni). La fiecare punct de control au fost evaluate aspectul organoleptic și conținutul SA prin metodele analitice. Rezultatele obținute demonstrează că pulbere combinată își păstrează caracteristicile de calitate în condițiile recomandate de păstrare, iar pe baza prelucrării statistice a datelor experimentale a fost stabilit un termen de valabilitate de cel puțin 24 luni pentru pulberea combinată „Kaliumcell”.

Rezultatele studiilor tehnologice, analitice și de stabilitate au constituit baza standardizării produsului medicamentos. Au fost stabilite criteriile de identificare și dozare a SA și parametrii necesari controlului calității pulberii dozate. Metodele chimice, spectrometrice, spectrofotometrice și cromatografice elaborate au fost integrate într-o strategie analitică adaptată caracteristicilor fiecărei componente a formulării.

În baza acestor rezultate a fost elaborată și aprobată Monografia farmacopeică pentru produsul medicamentos combinat „Kaliumcell”, pulbere pentru administrare orală dozată în sachete, care conține aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă. Documentul stabilește cerințele de calitate, metodele de identificare și dozare, criteriile de acceptare, condițiile de păstrare și termenul de valabilitate al produsului. Elaborarea Monografiei farmacopeice confirmă finalizarea etapei de standardizare și asigură suportul analitic necesar pentru controlul reproductibil al calității formulării dezvoltate.

5. EVALUAREA TOXICITĂȚII ȘI EFECTULUI DE CORECȚIE A HIPOPOTASEMIEI A PULBERII COMBinate

Investigațiile preclinice ale produsului medicamentos combinat „Kaliumcell” au fost aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (Proces-verbal nr. 57 din 12.04.2018). Studiile au fost realizate în conformitate cu recomandările OECD TG 423 (Acute Toxic Class Method) [12, 13].

Toxicitatea acută a preparatului a fost evaluată pe 60 de șoareci, după administrarea intraperitoneală și intragastrală, în doze de 100, 300, 500 și 1000 mg/kg. La administrarea intraperitoneală s-a înregistrat câte un deces (17%) la dozele de 500 mg/kg și 1000 mg/kg, iar la administrarea intragastrală s-a înregistrat un singur deces (17%), doar la doza de 1000 mg/kg. Rezultatele obținute au demonstrat că produsul medicamentos combinat „Kaliumcell” se încadrează în clasa a IV-a de toxicitate, caracterizată prin toxicitate acută redusă.

Studiul preclinic farmacologic a fost efectuat pe 24 de șobolani femele (*Rattus albicans*), dintre care 18 au fost incluși în loturile experimentale, iar 6 au constituit lotul martor. Hipopotasemia a fost indusă prin administrarea furosemidului (32 mg/kg), iar eficacitatea

preparatului combinat „Kaliumcell” (100 mg/kg, administrare orală) a fost comparată cu tratamentul standard. Animalele au fost monitorizate timp de 28 de zile în condiții standardizate. Datele obținute au fost prelucrate statistic prin analiza Post-Hoc realizată prin testul Tukey HSD. S-a observat pierderea potasiului în loturile cu hipopotasemie indusă: cu 46,86% ($p=0,0001$) pentru lotul II; cu 32,51 % ($p=0,001$) - lotul III și cu 25,99% ($p=0,001$) - lotul IV comparativ cu lotul martor I. Între loturile Lot II - Lot III, precum și Lot II - Lot IV, s-au identificat diferențe semnificative statistice, ceea ce indică o creștere a nivelului de potasiu în Lot III cu 26,99% ($p=0.033$), iar în Lot IV cu 39,26% ($p=0.022$), comparativ cu Lot II. În schimb, între loturile Lot III - Lot IV, diferențe semnificative statistic nu s-au constatat ($p=0,998$), ceea ce indică un efect similar al acestora asupra nivelului de potasiu.

Rezultatele obținute demonstrează că produsul medicamentos combinat „Kaliumcell” corectează eficient hipopotasemia indusă experimental și contribuie la restabilirea echilibrului electrolitic, confirmând potențialul său terapeutic pentru utilizarea în hipopotasemie.

În paralel cu evaluarea efectului de restabilire a potasiului, au fost analizați markerii stresului oxidativ și parametrii sistemului antioxidant. Administrarea preparatului „Kaliumcell” a determinat reducerea activității catalazei (CAT), creșterea nivelului produșilor proteici de oxidare avansată (PPOA) și a grupărilor tiolice libere (SH). Pentru ceilalți markeri investigați nu au fost evidențiate diferențe semnificative statistic ($p>0,05$), sugerând modularea unor parametri ai statusului redox și un efect antioxidant moderat, fără modificări importante ale statusului redox.

CONCLUZII GENERALE

1. Analiza rolului fiziologic al ionului de potasiu în menținerea homeostaziei electrolitice și a implicațiilor clinice ale deficitului de potasiu asupra sistemului cardiovascular, neuromuscular și renal justifică necesitatea dezvoltării unui medicament combinat, capabil să asigure corectarea eficientă și sigură a deficitului de potasiu. Hipopotasemia reprezintă una dintre cele mai frecvente tulburări electrolitice, adesea subdiagnosticată, dar asociată cu complicații severe, ceea ce justifică necesitatea dezvoltării unor formulări medicamentoase moderne, eficiente și sigure pentru corectarea acestei stări patologice.
2. Studiul pieței farmaceutice a medicamentelor și suplimentelor alimentare cu conținut de potasiu din Republica Moldova și din alte țări a evidențiat predominanța preparatelor policomponente și numărul redus al combinațiilor medicamentoase cu acțiune complexă destinate tratamentului hipopotasemiei. A fost elaborată o nouă combinație medicamentoasă tetracomponentă cu aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă, capabilă să asigure atât suplimentarea potasiului la nivel plasmatic și intracelular, cât și corectarea mecanismelor fiziopatologice care determină pierderile acestuia.
3. În urma studiilor de preformulare, compatibilitate și formulare, realizate prin metode FTIR, DSC și evaluarea proprietăților farmacotehnice, au fost demonstrate compatibilitatea principiilor active între ele și cu excipienții selectați, precum și posibilitatea formulării acestora sub formă de pulbere dozată în sachete. Au fost preparate și investigate 17 modele experimentale, iar formulările M8, M13 și M17 au prezentat cei mai buni parametri tehnologici și biofarmaceutici, fiind selectate pentru studiile ulterioare. Testul de dizolvare a demonstrat că formulările M8 și M13 prezintă cele mai favorabile profile de eliberare a substanțelor active și cea mai bună disponibilitate farmaceutică *in vitro*.
4. Aplicarea metodelor moderne de optimizare precum: design-ul factorial și metoda SeDeM a permis stabilirea unei tehnologii de fabricare a pulberii combinate dozate în sachete, în condiții de laborator, pe baza principiilor GMP și GLP. S-a demonstrat influența semnificativă a excipienților asupra proprietăților de curgere și vitezei de dizolvare, stabilindu-se că majorarea concentrației de acid stearic și a celulozei microcristaline reduce viteza de cedare a substanțelor active. Formularea M13 a fost identificată ca fiind cea mai apropiată de varianta optimă, asigurând echilibrul stabil între parametrii farmacotehnici și biofarmaceutici.
5. Metodele analitice elaborate și validate îndeplinesc cerințele de validare privind specificitatea, liniaritatea, precizia, acuratețea și robustețea, confirmând aplicabilitatea lor pentru controlul calității

și standardizarea medicamentului elaborat. Au fost elaborate și validate metode moderne de analiză și standardizare, utilizând metode chimice și fizico-chimice. Pentru orotatul de potasiu și spironolactonă au fost elaborate și validate metodele spectrofotometrică UV-Vis și HPLC, pentru aspartatul de magneziu - metoda complexonometrică, iar pentru aspartatul de potasiu - metoda formolică, pentru potasiu și magneziu în pulbere combinată - metodele AAS și AES.

6. Studiile de stabilitate efectuate în condiții de stres, accelerate și în timp real au confirmat stabilitatea fizico-chimică a pulberii combinate elaborate și au permis determinarea termenului de valabilitate al produsului. S-a constatat menținerea parametrilor de calitate ai substanțelor active în condițiile recomandate de păstrare timp de 24 luni, permițând elaborarea Monografiei Farmaceutice și a Regulamentului Tehnologic pentru produsul medicamentos combinat tetracomponent „Kaliumcell”, constituind baza documentară necesară pentru standardizarea produsului.
7. Studiile preclinice au demonstrat un profil favorabil de inofensivitate și eficacitate farmacologică pe model experimental. Determinarea toxicității acute a evidențiat apartenența pulberii combinate la o clasă redusă de toxicitate acută, iar evaluarea experimentală a echilibrului electrolitic a confirmat efectul de corecție a hipopotasemiei prin creșterea semnificativă a concentrației potasiului seric. Totodată, a fost demonstrată capacitatea antioxidantă moderată a produsului, ceea ce completează profilul farmacologic și susține aplicabilitatea terapeutică a combinației elaborate.
8. Rezultatele cercetării au fost valorificate prin elaborarea unei monografii farmaceutice, a unui regulament tehnologic, obținerea certificatelor de inovator și implementarea rezultatelor atât în activitatea științifico-practică, cât și în procesul didactic universitar. Au fost realizate acte de implementare în cadrul Laboratorului de Elaborare, analiză și standardizare a medicamentelor, în Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”, precum și în cadrul întreprinderii farmaceutice SC „Balkan Pharmaceuticals” SRL, ceea ce confirmă valoarea aplicativă, caracterul inovator și perspectivele reale de transfer tehnologic ale produsului medicamentos elaborat.

RECOMANDĂRILE PRACTICE

1. Se recomandă continuarea cercetărilor farmacologice preclinice avansate și inițierea studiilor clinice pentru produsul medicamentos combinat tetracomponent „Kaliumcell”, în vederea evaluării complete a eficacității terapeutice și siguranței administrării la pacienții cu hipopotasemie.
2. Metodele analitice elaborate și validate (HPLC, spectrofotometrie UV-Vis, AAS, AES, complexonometrie și titrare formolică) se recomandă pentru implementare în laboratoarele de control al calității medicamentelor, în laboratoarele didactice universitare și în unitățile de cercetare farmaceutică pentru standardizarea și analiza medicamentelor combinate cu conținut de potasiu.
3. Monografia farmaceutică și Regulamentul tehnologic elaborate pentru produsul medicamentos combinat „Kaliumcell” pot servi drept bază pentru transferul tehnologic către industria farmaceutică autohtonă și pentru inițierea procesului de producere industrială a preparatului.
4. Rezultatele cercetării se recomandă pentru valorificare în procesul didactic universitar și postuniversitar, în special în cadrul disciplinelor de chimie farmaceutică, tehnologie farmaceutică magistrală, analiza medicamentului, elaborarea medicamentelor și cercetare farmaceutică.

BIBLIOGRAFIE

1. Ben Salem C., Hmouda H., Bouraoui K. *Drug-induced hypokalaemia*. *Drug-induced hypokalaemia. Current Drug Safety*. 2009;4(1):55–61. doi:10.2174/157488609787354369.
2. Biroul Național de Statistică [Internet]. Disponibil la: <https://statistica.gov.md> [accesat 15.01.2026].
3. Gennari F.J. *Hypokalemia*. *New England Journal of Medicine*, 1998;339(7):451–458.
4. Kardalas E., Paschou S.A., Anagnostis P., Muscogiuri G., Siasos G., Vryonidou A. *Hypokalemia: a clinical update*. *Endocrine Connections*. 2018;7(4):R135–R146. doi:10.1530/EC-18-0109.
5. Kjeldsen K. Hypokalemia and sudden cardiac death. In: *Experimental and Clinical Cardiology*. 2010, 15(4), pp. e96-e99.
6. Mathew AR, Joseph M, Meera NK, Reema AS. Prescribing trends and rationality of fixed dose combinations in a tertiary care hospital: an observational study. In: *Indian J Pharm Sci*. 2020;82(3):542-547. doi:10.36468/pharmaceutical-sciences.680.
7. **Mazur E.**, Valica V., Diug E., Negreș S., Parii S., Uncu L. Premizele elaborării unui produs farmaceutic

- combinat nou cu utilizare în hipopotasemie. In: *Materialele Conferinței științifice cu participare internațională "Farmacie etică: Istorie, realități și perspective"*. Chișinău, 19-21 aprilie, 2018, p. 175-177. ISBN 978-9975-3159-5-1
8. **Mazur E**, Valica V, Parii S, Uncu L. Evaluarea stabilității în timp real a produsului combinat „Kaliumcel”. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2025;57(2):19–34. ISSN 1812-5077. https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/242800
 9. Mazur E., Valica V., Podgornî A., Donici E., Uncu L. Deficiența de potasiu indusă de medicamente. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2020, (1-4), pp. 22-26. ISSN 1812-5077. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/124068
 10. Narang P, Marquez J, Rashidi N, Haar R, Kishore SP. Fixed-Dose Combinations for Hypertension: Barriers to Use and Opportunities for Health Systems. In: *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 2026 Jun;28(6):e70300. doi: 10.1111/jch.70300. PMID: 42227201; PMCID: PMC13238747.
 11. Nomenclator de stat al medicamentelor [Internet]. Disponibil la: <https://nomenclator.amdm.gov.md> [accesat 27.12.2025].
 12. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Good Laboratory Practice (GLP): Quality Practices for Regulated Non-Clinical Research and Development. Available at: <https://www.oecd.org/en/topics/sub-issues/testing-of-chemicals/good-laboratory-practice-and-compliance-monitoring.html>
 13. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Test No. 423: Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. Paris: OECD Publishing; 2002. <https://doi.org/10.1787/9789264071001-en>
 14. Skogestad J., Aronsen J.M. Hypokalemia-Induced Arrhythmias and Heart Failure: New Insights and Implications for Therapy. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:1500. DOI: 10.3389/fphys.2018.01500
 15. Stone M.S., Martyn L., Weaver C.M. Potassium intake, bioavailability, hypertension, and glucose control. In: *Nutrients*. 2016;8(7):444. DOI: 10.3390/nu8070444
 16. Viera A.J., Wouk N. Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia. In: *American Family Physician*. 2015;92(6):487–495.
 17. World Health Organization. Global Hearts Initiative [Internet]. Disponibil la: <https://www.who.int/initiatives/global-hearts-initiative> [accesat 14.01.2026].

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

• Articole în reviste științifice peste hotare:

✓ articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale recunoscute de ANACEC

1. Rus LM, Uncu A, Parii S, Uifălean A, Hegheș SC, Iuga CA, Tomuță I, **Mazur E**, Șepeli D, Kacso I, Macaev F, Valica V, Uncu L. Development and preclinical evaluation of fixed-dose capsules containing nicergoline, piracetam, and hawthorn extract for sensorineural hearing loss. In: *Pharmaceutics*. 2025;17(8):1017. doi.org/10.3390/pharmaceutics17081017. (IF 6.9).

• Articole în reviste științifice naționale acreditate:

✓ articole în reviste de categoria B

2. **Mazur E**. Analysis of spironolactone in compound powder by ultraviolet-visible spectrophotometry. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2024;11(4):38–43. doi.org/10.52645/MJHS.2024.4.06.
3. Uncu L, Evtodienco V, **Mazur E**, Donici E, Valica V. Validation of the spectrophotometric method for the dosing of some combined capsules. In: *Moldovan Medical Journal*. 2021;64(4):10–16. doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-4.21.02.
4. **Mazur E**, Schmid M, Uncu L. Compatibility determination of potassium orotate with spironolactone by high-performance liquid chromatography. In: *Moldovan Medical Journal*. 2020;63(4):35–42. doi.org/10.5281/zenodo.4016810.

✓ articole în reviste în curs de acreditare

5. **Mazur E**, Valica V, Parii S, Uncu L. Evaluarea stabilității în timp real a produsului combinat „Kaliumcel”. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2025;57(2):19–34. ISSN 1812-5077. Disponibil: https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/242800.
6. **Mazur E**, Valica V, Negreș S, Donici E, Parii S, Uncu L. Comparative evaluation of the bioavailability for oral medicines with potassium and spironolactone. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2021;45(1):21–26. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/138687.

- **Articole în lucrările manifestărilor științifice:**

- ✓ **internaționale desfășurate peste hotare**

7. **Mazur E.** Aspecte evolutive în dezvoltarea pulberilor farmaceutice. In: *Lucrări extenso ale Societății Române de Istoria Farmaciei, a XXVIII-a Reuniune Națională de Istoria Farmaciei*. Sibiu (Romania): Editura Sitech; 2019. p. 128–132. Disponibil: <https://srif.eu/>.

- ✓ **Naționale cu participare internațională**

8. **Mazur E**, Cojocari C, Diug E, Parii S, Valica V, Uncu L. Determinarea stabilității spironolactonei la influența factorilor de stres. In: *Congresul Farmaciștilor din Republica Moldova. Facultatea de Farmacie – Șase Decenii de Inovație și Progres*. Chișinău (Republica Moldova): Imprint Star SRL; 2024. p. 116–122. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/220374.

- ✓ **Naționale**

9. **Mazur E**, Valica V, Podgornii A, Donici E, Uncu L. Deficiența de potasiu indusă de medicamente. In: *Materialele conferinței dedicate memoriei profesorului universitar Vasile Procopișin în contextul anului Lucrătorului medical 2020 și aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” „Farmacistul și rolul lui în sistemul de sănătate” Revista Farmaceutică a Moldovei (supliment)*. Chișinău, 20 noiembrie 2020; (1–4):22–26. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/124068.
10. Donici E, Crețu D, Valica V, **Mazur E**, Uncu L. Aplicarea proiectării experimentelor în analiza farmaceutică. În: *Materialele Conferinței științifice anuale „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*. Revista Farmaceutică a Moldovei (supliment). Chișinău, 20-22 octombrie 2021;47(3):19–22. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/142190.
11. **Mazur E**, Uncu L. Determinarea orotatului de potasiu în amestec mecanic cu spironolactonă, aspartat de potasiu și magneziu prin spectrofotometrie UV-Vis. In: *Materialele Conferinței științifice anuale „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*. Revista Farmaceutică a Moldovei (supliment). Chișinău, 20-22 octombrie 2021;47(3):27–31. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/142193.

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

1. **Mazur E**, Valica V, Mitina T, Parii S, Uncu L. Evaluation of complexometric titration and atomic absorption spectroscopy in the assay of magnesium aspartate. In: *Book of Abstracts of the International Congress “Medicine, Molecular and Environmental Sciences 2025: From Chemistry to Medicine – 35 Years of Moldo-Romanian Scientific Collaboration”*. Chișinău, Republic of Moldova; 10–15 Nov. 2025, p. 138. DOI: 10.19261/medmol25.
2. Zgherea E, **Mazur E**, Valica V. Evaluarea metodelor de analiză a orotatului de potasiu, care se aplică în tratamentul cu glicozide cardiace. In: *Materialele Conferinței Științifico-Practice Naționale „Plantele medicinale – actualități în cercetare și utilizarea terapeutică”*. Revista Farmaceutică a Moldovei. 2025;58(Supl.):42. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/242260
3. Culaxiz A, **Mazur E**, Uncu L, Valica V. Studiul compușilor cu activitate antioxidantă de origine vegetală și sintetică. In: *Materialele Conferinței Științifico-Practice Naționale „Plantele medicinale – actualități în cercetare și utilizarea terapeutică”*. Revista Farmaceutică a Moldovei. 2025;58(Supl.):32. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/242242
4. **Mazur E**, Ionița D, Cristea M, Uncu L. Compatibility evaluation of the lactose with some active pharmaceutical ingredients using thermal and spectroscopic techniques. In: *Book of Abstracts of the 23rd International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Zagreb (Croatia); 2025. p. 138. Disponibil: https://23isssb.chem.pmf.unizg.hr/Book_of_Abstracts_23ISSSB.pdf
5. Cojocari C, **Mazur E**, Valica V, Uncu L. Determinarea spectrofotometrică a spironolactonei în procesul de degradare. In: *Conferința științifico-practică „Reguli de bună practică în farmacie – de la teorie la practică”*, ed. XIII. Chișinău (Republica Moldova): Imprint Star SRL; 2024. p. 32–33. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/221356
6. **Mazur E**. Cercetări farmaceutice de elaborare a produsului combinat „Kaliumcel”. In: *Congresul Farmaciștilor din Republica Moldova. Facultatea de Farmacie – Șase Decenii de Inovație și Progres*. Chișinău (Republica Moldova): Imprint Star SRL; 2024. p. 161–163. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/220404
7. Andronachi (Pumnea) G, **Mazur E**, Valica V. Determinarea biodisponibilității pulberii cu conținut de aminoacizi. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău (Republica Moldova); 2024. p. 744. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/227971
8. Nicolaescu M, **Mazur E**, Valica V. Utilizarea sărurilor de magneziu în terapia migrenei. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău (Republica Moldova); 2024. p.

721. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/228035.
9. **Mazur E**, Diug E, Grițcan A, Uncu L. The stability study for the pharmaceutical form used in the hypokalemia treatment. In: *Book of Abstracts of the 22nd International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Prague (Czech Republic): Charles University in Prague; 2024. Disponibil: <https://natur.cuni.cz/en/news/22nd-international-summer-school-on-bioanalysis>
 10. Cojocari C, **Mazur E**. The ways to improve drug stability. In: *Abstract Book of MedEspera – International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău (Republica Moldova); 2024. p. 359. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/210417
 11. Cojocari C, **Mazur E**, Diug E, Grițcan A, Uncu L. Evaluarea gradului de influență a factorilor de stres asupra degradării pulberii combinate. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2024;53(Supl.):69–70. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/213737
 12. Fornea D, Cereniuc A, **Mazur E**, Grițcan A, Bozbei I, Uncu L. Influența factorilor de stres asupra stabilității formelor farmaceutice solide. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2024;53(Supl.):73–74. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/213739
 13. Nicolaescu M, **Mazur E**, Valica V. Selectarea sărurilor de magneziu cu o biodisponibilitate înaltă și analiza acestora. In: *Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*. Ed. 12. Chișinău (Republica Moldova): Foxtrot SRL; 2023. p. 89–91. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/196046
 14. **Mazur E**, Andronachi (Pumnea) G, Valica V. Metode de determinare a biodisponibilității pulberilor combinate. In: *Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*. Ed. 12. Chișinău (Republica Moldova): Foxtrot SRL; 2023. p. 92–95. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/196048
 15. Cojocari C, **Mazur E**, Uncu L. Stabilitatea substanțelor medicamentoase în forme farmaceutice solide. In: *Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*. Ed. 12. Chișinău (Republica Moldova): Foxtrot SRL; 2023. p. 74–77. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/196041
 16. **Mazur E**, Caraman A-B, Uncu L. Analiza pieței farmaceutice a Republicii Moldova cu privire la medicamentele cu conținut de potasiu și magneziu. In: *Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*. Ed. 12. Chișinău (Republica Moldova): Foxtrot SRL; 2023. p. 124–126. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/196075.
 17. Cereniuc A, Fornea D, **Mazur E**, Donici E, Uncu L. Caracterizarea specificității în procesul de validare a unei metode HPLC de dozare pentru produsele combinate. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău (Republica Moldova); 2023. p. 661. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/195217
 18. **Mazur E**, Gandacov V, Valica V, Uncu L. Analiza orotatului de potasiu în pulbere combinată. In: *Congresul Național de Farmacie „Farmacia de azi: de la tradiție la interdisciplinaritate și inteligență artificială”*. Ed. 19. Oradea–Chișinău: Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”; 2023. p. 37. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/189743
 19. **Mazur E**, Valica V, Gandacov V, Uncu L. Preformulation researches of a combined powder in the treatment of hypokalemia. In: *Book of Abstracts of the 21st International Symposium and Summer School on Bioanalysis (21st ISSSB)*. Târgu Mureș: University Press; 2023. p. 27. Disponibil: [AMM 69 S5 web-Book of Abstracts.pdf](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/189743)
 20. **Mazur E**, Gandacov V, Valica V, Uncu L. Evaluation of some technological parameters for active pharmaceutical ingredient and excipients in the preformulation process of combined powder. In: *Abstract Book of the 37th Balkan Medical Week „Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era”*. București: Balkan Medical Union; 2023. p. 22. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/192662
 21. Cojocari C, **Mazur E**, Uncu L. Advantages of the refractometric method in the analysis of combined pharmaceutical forms. In: *Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova*. Ed. 2. Comrat: Universitatea de Stat din Comrat; 2023. p. 131–134. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/180986
 22. Caraman A-B, **Mazur E**, Uncu L. Evaluation and selection of the excipients used in the formulation of powders. In: *Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova*. Ed. 2. Comrat: Universitatea de Stat din Comrat; 2023. p. 123–126. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/180931.
 23. **Mazur E**, Shepel DF, Gandacov V, Valica V. The compatibility studies between excipients and potassium orotate in powder dosage form used in hypopotassemia by FT-IR analysis. In: *Mamepianu III*

- всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Kharkiv (Ukraine): НФаУ; 2022. p. 84. Disponibil: [yps_materiali-konferencii_2022.pdf](#)
24. **Mazur E**, Valica V, Uncu L. Rolul potasiului în intoleranța la glucoză. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2022;29(3 Suppl 1):492. Disponibil: [492_1.pdf](#)
 25. **Mazur E**, Shepel D, Valica V, Gandacov V, Uncu L. The compatibility studies between excipients and active substances in powder dosage form used in hypopotassemia by FT-IR analysis. In: *Abstract Book of the 20th International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Pécs (Hungary); 2022. p. 75. Disponibil: <http://bioanalitika.aok.pte.hu/meetings/SummerSchool2022/SummerSchool2022.html>
 26. **Mazur E**, Uncu L. Determinarea orotatului de potasiu în amestec mecanic cu spironolactonă, aspartat de potasiu și magneziu prin spectrofotometrie UV-VIS. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău (Republica Moldova): Medicina; 2021. p. 426. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/142193
 27. Uncu L, Evtodienco V, **Mazur E**. Validation of the spectrophotometric method for the dosing of some combined capsules. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău (Republica Moldova); 2021. p. 446. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/145168
 28. **Mazur E**, Valica V, Uncu L. Analiza produselor vegetale și preparatelor medicamentoase aplicate în hipopotasemie. In: *Actualități și Perspective în Studiul Farmaceutic al Plantelor Medicinale*. Chișinău (Republica Moldova): Print-Caro SRL; 2021. p. 112. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/143065
 29. **Mazur E**. Determinarea spironolactonei în amestec mecanic cu orotat de potasiu, aspartat de potasiu și magneziu prin spectrofotometrie UV-Vis. In: *Materialele Congresului Național de Farmacie*. Ed. XVIII. Oradea (Romania): Editura Universității din Oradea; 2021. p. 32. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/155320
 30. **Mazur E**, Schmid M, Uncu L. Compatibility determination of potassium orotate with spironolactone by high-performance liquid chromatography. In: *Abstract Book of the Congress dedicated to the 75th anniversary of USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău: CEP Medicina; 2020. p. 668. ISBN 978-9975-82-198-8. Disponibil: <https://congres.usmf.md/arhiva/congres-2020/culegerea-de-rezumat/>
 31. Guja E, **Mazur E**, Uncu L. Compatibility of active substances with auxiliary substances in medicinal products. In: *Abstract Book of the Congress dedicated to the 75th anniversary of USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău: CEP Medicina; 2020. p. 667. ISBN 978-9975-82-198-8. Disponibil: <https://congres.usmf.md/arhiva/congres-2020/culegerea-de-rezumat/>
 32. Virlan V, **Mazur E**, Valica V, Zara I, Uncu L. The thin layer chromatography application for identification of ciprofloxacin and econazole in combination. In: *Abstract Book of the Congress dedicated to the 75th anniversary of USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău: CEP Medicina; 2020. p. 688. ISBN 978-9975-82-198-8. Disponibil: <https://congres.usmf.md/arhiva/congres-2020/culegerea-de-rezumat/>
 33. Malachi M, **Mazur E**. Main methods applied for stability testing for fixed-dose combination products. In: *BIMCO Journal. Abstract Book of the Bukovinian International Medical Congress 2020*. Chernivtsi (Ukraine); 2020. p. 444. Disponibil: <https://bim.co.ua/wp-content/uploads/2020/03/BIMCO-Journal-2020.pdf>
 34. Guja E, **Mazur E**. Main methods to optimize divided compound powder. In: *BIMCO Journal. Abstract Book of the Bukovinian International Medical Congress 2020*. Chernivtsi (Ukraine); 2020. p. 443. Disponibil: <https://bim.co.ua/wp-content/uploads/2020/03/BIMCO-Journal-2020.pdf>
 35. Sîțari V, **Mazur E**. Determinarea potasiului prin metoda spectroscopiei de emisie. In: *Materialele Congresului al II-lea al Asociației Studenților Farmaciști din Republica Moldova „Medicamentul și farmacistul: actualități și perspective”*. Revista Farmaceutică a Moldovei. 2019;(1–4):28. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/124322
 36. **Mazur E**. Noi tendințe de tratament a hipopotasemiei cu medicamente combinate. In: *Volum de rezumate ale Conferinței Naționale de Farmacie Clinică „Farmacia Clinică în Secolul XXI”*. București (Romania); 2019. p. 135–138.
 37. **Mazur E**, Valica V, Parii S, Gáspár A, Uncu L. Compatibility studies of active pharmaceutical ingredients in combined formulation through FT-IR analysis. In: *Abstract Book of the 19th International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Șuitor (Romania); 2019. p. 92–93.
 38. **Мазур Е.**, Сытарь В. Методы определения калия в комбинированных фармацевтических формах [Methods for determination of potassium in combined pharmaceutical forms]. In: *BIMCO Journal. Abstract Book of the Bukovinian International Medical Congress BIMCO (Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених BIMCO)*, Chernivtsi (Ukraine); 2019. p. 436.

Disponibil: <https://bim.co.ua/wp-content/uploads/2019/03/BJ-Web-2019-fin-.pdf>

- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**

1. **Mazur E**, Uncu L, Valica V, Diug E, Parii S. **Certificat de inovator nr. 6429 din 12.01.2026**. Prepararea pulberii combinate cu conținut de aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă.
2. **Mazur E**, Uncu L, Valica V, Parii S. **Certificat de inovator nr. 6428 din 12.01.2026**. Aplicarea metodologiei de determinare a compatibilității componentelor în forme farmaceutice solide combinate prin metoda spectroscopiei în infraroșu cu transformare Fourier (FTIR).
3. Uncu L, Valica V, Parii S, **Mazur E**, Benea A, Gandacov V, Donici E. **Certificat de inovator nr. 6213 din 12.03.2024**. Aplicarea metodologiei de elaborare și validare a metodei spectrofotometrice UV-Vis de dozare pentru produse farmaceutice combinate.
4. Uncu L, Valica V, Parii S, **Mazur E**, Grițcan A, Gandacov V, Donici E. **Certificat de inovator nr. 6214 din 12.03.2024**. Aplicarea metodologiei de elaborare și validare a metodei cromatografiei de lichide de înaltă presiune (HPLC) de dozare pentru produse farmaceutice combinate.
5. Uncu L, Valica V, Parii S, **Mazur E**, Grițcan A, Gandacov V, Donici E. **Certificat de inovator nr. 6215 din 12.03.2024**. Aplicarea metodologiei perfectate de studii de stabilitate pentru produse farmaceutice combinate.

- **Monografii farmaceutice și Regulamente tehnologice**

1. **Mazur E**, Valica V, Uncu L, Parii S, Ștefanț T, Todiraș M. **Monografie farmaceutică**. Produs medicamentos combinat tetracomponent „Kaliumcell”, pulbere pentru administrare orală. Aprobata prin Decizia Consiliului Științific nr. 7/3 din 23.09.2025.
2. **Mazur E**, Todiraș M, Valica V, Uncu L, Diug E, Parii S. **Regulament tehnologic**. Producerea pulberii combinate tetracomponent „Kaliumcell” pentru administrare perorală în sașete. Aprobata prin Decizia Consiliului Științific nr. 7/4 din 23.09.2025.

PARTICIPĂRI ACTIVE LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

Participări cu comunicări la forumuri științifice:

internaționale

1. **Mazur E**. The evaluation of dissolution profile and in vitro bioavailability. Scientific communication presented at: *24th International Symposium and Summer School on Bioanalysis (24ISSSB)*. Vienna (Austria); 5–14 iul. 2026.
2. **Mazur E**. Aspecte evolutive în dezvoltarea pulberilor farmaceutice. *Societatea Română de Istoria Farmaciei, a XXVIII-a Reuniune Națională de Istoria Farmaciei*. Sibiu (Romania); 3–5 oct. 2019.

naționale

3. **Mazur E**. Cercetări farmaceutice de elaborare a produsului combinat „Kaliumcel”. Comunicarea prezentată la: *Congresul al X-lea al Farmaciștilor din Republica Moldova*. Chișinău (Republica Moldova); 22–23 nov. 2024. Raport în plen. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/22-23.11.2024_Program%20Congres%20AFRM_60%20ani%20FF%20RM_0.pdf
4. **Mazur E**, Gandacov V, Valica V, Uncu L. Evaluation of some technological parameters for active pharmaceutical ingredient and excipients in the preformulation process of combined powder. Comunicarea prezentată la: Conferința științifică cu participare internațională „*De la dezvoltarea medicamentului până la bunele practici farmaceutice*”. Chișinău (Republica Moldova); 7–9 iun. 2023. Disponibil: [Publicații | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova](#)
5. **Mazur E**. Сравнительный анализ разработанных методик количественного определения спиронолактона в смеси с калия оротатом. Comunicare prezentată la Conferința internațională științifico-practică „*Современные технологии в медицинском образовании*”, dedicată aniversării a 100 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină din Belarus. Minsk; 13–17 dec. 2021. Disponibil: [Publicații | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova](#)
6. **Mazur E**, Gandacov V, Valica V, Uncu L. Determinarea orotatului de potasiu în amestec mecanic cu spironolactonă, aspartat de potasiu și magneziu prin spectrofotometrie UV-Vis. Comunicarea prezentată la: Conferința științifică anuală cu participare internațională „*Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*”. USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău (Republica Moldova); 20–22 oct. 2021. Disponibil: <https://congres.usmf.md/arhiva/conferinta->

7. **Mazur E.** Evaluarea comparativă a biodisponibilității preparatelor perorale cu conținut de potasiu și spironolactonă. Comunicarea prezentată la: Conferința științifică cu participare internațională „*Perspective în Cercetarea Produselor Farmaceutice de Origine Sintetică și Naturală*”. Chișinău–Minsk; 14 mai 2021. Disponibil: https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Program_invitatie_14.05.2021_1.pdf
8. **Mazur E.** Restabilirea carenței de potasiu la nivel celular. Comunicarea prezentată la: Conferința științifico-practică națională „*Abordarea Sistemică – Metodologie în Cercetarea Farmaceutică*”. Catedra de Farmacie Socială „Vasile Procopișin”, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău (Republica Moldova); 16 apr. 2021. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/2021.04.16_Program_conferinta_Farmacie%20sociala_.pdf
9. **Mazur E.** Carența potasiului în organism: cauze și soluții. Comunicarea prezentată la: Conferința științifico-practică „*Farmacistul și rolul lui în sistemul de sănătate*”. Chișinău (Republica Moldova); 20 nov. 2020. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/2020.11.20_Program_invitatie_conferinta_.pdf
10. **Mazur E.** Aspecte de combinare a sărurilor organice de potasiu și magneziu într-o formă farmaceutică. Аспекты объединения органических солей калия и магния в одной лекарственной форме. Comunicarea prezentată la: Conferința științifică cu participare internațională „*Obținerea și cercetarea farmaceutică a unor noi molecule și produse farmaceutice cu potențial terapeutic*”. Chișinău–Minsk; 31 ian. 2020.
11. **Mazur E.** Aplicarea metodelor spectrale în cercetarea compatibilității și stabilității preparatelor combinate. Comunicarea prezentată la: *Zilele Universității și Conferința științifică anuală a catedrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților*. Chișinău (Republica Moldova); 15–18 oct. 2019.
12. **Mazur E, Parii S, Uncu L.** Aspectele de utilizare a diureticelor economisitoare de potasiu în monoterapie și combinații. Comunicarea prezentată la: Conferința științifico-practică dedicată celei de-a 55-a aniversări a Facultății de Farmacie a USMF „Nicolae Testemițanu” „*Învățământul farmaceutic superior în serviciul ocrotirii sănătății*”. Chișinău (Republica Moldova); 11 sept. 2019.
13. **Мазур Е., Сытарь В.** Методы определения калия в комбинированных фармацевтических формах. Comunicarea prezentată la: *Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених BIMCO 2019 – Bukovinian International Medical Congress*. Chernivtsi (Ukraine); 2–5 mai 2019.

ADNOTARE

Ecaterina Mazur. ELABORAREA PRODUSULUI MEDICAMENTOS COMBINAT NOU CU UTILIZARE ÎN HIPOPOTASEMIE

Teza de doctor în științe farmaceutice, Chișinău, 2026

Actualitatea cercetării: Hipopotasemia reprezintă unul dintre cele mai frecvente dezechilibre electrolitice întâlnite în practica medicală și este frecvent asociată cu patologia cardiovasculară. Potasiul participă la generarea potențialului de acțiune, transmiterea impulsului nervos și contracția cardiomiocitelor, a musculaturii netede și a musculaturii scheletice.

Scopul cercetării a constat în elaborarea, optimizarea, standardizarea și evaluarea preclinică a unui produs medicamentos combinat, sub formă de pulbere dozată în sachete, destinat utilizării în hipopotasemie.

Obiectivele cercetării au inclus evaluarea pieței produselor cu conținut de potasiu; realizarea studiilor de compatibilitate, preformulare, formulare și evaluare biofarmaceutică; elaborarea tehnologiei de fabricare; dezvoltarea și validarea metodelor analitice; efectuarea studiilor de stabilitate și stabilirea termenului de valabilitate; elaborarea documentației analitice de normare; evaluarea preclinică a toxicității acute, a efectului de corecție a hipopotasemiei și a capacității antioxidante.

Noutatea și originalitatea științifică constau în fundamentarea și elaborarea unei combinații tetracomponente cu doze fixe, care asociază aspartatul de potasiu, aspartatul de magneziu, orotatul de potasiu și spironolactona într-o singură formă farmaceutică – pulbere orală dozată. În premieră pentru această formulare, au fost evaluate compatibilitatea componentelor și influența excipienților asupra proprietăților tehnologice și biofarmaceutice și au fost dezvoltate metode analitice adaptate matricei multicomponente.

Rezultatele principale noi. Compatibilitatea substanțelor active și a excipienților a fost evaluată prin FTIR și DSC. Au fost elaborate 17 compoziții experimentale, analizate prin determinarea parametrilor tehnologici, aplicarea metodologiei SeDeM și optimizarea factorială prin Design-Expert. Performanța biofarmaceutică a fost apreciată prin testul de dizolvare în medii cu valori diferite ale pH-ului. Pentru identificarea și dozarea componentelor au fost utilizate CSS, spectrofotometria UV-Vis, HPLC, AAS, AES, complexonometria și dozarea formolică. Metodele analitice au fost validate conform cerințelor ICH. Studiile preclinice au inclus evaluarea toxicității acute și a eficacității pe un model experimental de hipopotasemie indusă cu furosemid. A fost selectată formularea optimă pe baza evaluării SeDeM, a designului experimental și a profilurilor de dizolvare. Au fost elaborate și validate metode chimice și instrumentale pentru dozarea componentelor, inclusiv o metodă HPLC pentru determinarea simultană a orotatului de potasiu și a spironolactonei. Studiile de stabilitate au permis stabilirea condițiilor de păstrare și a termenului de valabilitate. Evaluarea preclinică a evidențiat un profil favorabil de inofensivitate și un efect semnificativ de corectare a hipopotasemiei.

Semnificația teoretică a cercetării: Cercetarea contribuie la dezvoltarea bazelor științifice privind elaborarea, formularea și standardizarea unui produs medicamentos combinat destinat corecției hipopotasemiei. Studiul completează datele referitoare la compatibilitatea componentelor, optimizarea compoziției, tehnologia de obținere a pulberii dozate în sachete și elaborarea metodelor de analiză.

Valoarea aplicativă a lucrării este confirmată prin elaborarea și aprobarea Monografiei farmaceutice și a Regulamentului tehnologic pentru produsul „Kaliumcell”, obținerea certificatelor de inovator și implementarea rezultatelor în activitatea științifico-practică, în industria farmaceutică și în procesul didactic universitar.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele științifice obținute au fost implementate prin elaborarea produsului medicamentos combinat sub formă de pulbere dozată în sachete, standardizarea acestuia și elaborarea documentației analitico-normative pentru normarea calității – Monografia farmaceutică și Regulamentul tehnologic. Rezultatele cercetării au fost implementate în curricula disciplinelor și în recomandările metodice destinate procesului didactic de instruire a studenților Facultății de Farmacie, în activitatea științifico-practică a Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”, precum și în laboratoarele Centrului de Dezvoltare a Medicamentului al USMF „Nicolae Testemițanu”.

Structura tezei. Teza este expusă pe 141 pagini de text de bază și include introducere, cinci capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie cu 181 surse și 18 anexe. Materialul ilustrativ cuprinde 40 figuri și 25 tabele. Rezultatele cercetării sunt reflectate în 49 lucrări științifice și științifico-metodice, inclusiv 11 articole științifice și 38 rezumate, și au fost prezentate în cadrul a 41 participări active la manifestări științifice naționale și internaționale.

Cuvinte-cheie: hipopotasemie, produs medicamentos combinat, pulbere orală, aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu, spironolactonă, preformulare, optimizare, standardizare, HPLC, spectrofotometrie UV-Vis, FTIR, DSC, stabilitate, studii preclinice.

ABSTRACT

Ecaterina Mazur. DEVELOPMENT OF A NEW COMBINED MEDICINAL PRODUCT FOR USE IN HYPOKALEMIA

PhD Thesis in Pharmaceutical Sciences, Chişinău, 2026

Research relevance: Hypokalemia is one of the most common electrolyte disturbances encountered in clinical practice and is frequently associated with cardiovascular disorders. Potassium is involved in the generation of action potentials, nerve impulse transmission, and the contraction of cardiomyocytes, smooth muscle, and skeletal muscle.

Aim: The aim of the research was to develop, optimize, standardize, and preclinically evaluate a combined medicinal product in the form of an oral powder in unit-dose sachets intended for use in hypokalemia.

Objectives: The research objectives included the evaluation of the market for potassium-containing products; conducting compatibility, preformulation, formulation, and biopharmaceutical evaluation studies; developing the manufacturing technology; developing and validating analytical methods; conducting stability studies and establishing the shelf life; developing analytical and quality standardization documentation; and performing the preclinical evaluation of acute toxicity, the hypokalemia-correcting effect, and antioxidant capacity.

Scientific novelty and originality consist in the substantiation and development of a fixed-dose four-component combination comprising potassium aspartate, magnesium aspartate, potassium orotate, and spironolactone in a single pharmaceutical dosage form – a unit-dose oral powder. For the first time for this formulation, the compatibility of the components and the influence of excipients on the technological and biopharmaceutical properties were evaluated, and analytical methods adapted to the multicomponent matrix were developed.

Fundamentally new results for science and practice: The compatibility of the active substances and excipients was evaluated by FTIR and DSC. Seventeen experimental compositions were developed and evaluated by determining their technological parameters, applying the SeDeM methodology, and performing factorial optimization using Design-Expert. Biopharmaceutical performance was assessed by dissolution testing in media with different pH values. TLC, UV-Vis spectrophotometry, HPLC, AAS, AES, complexometric titration, and formol titration were used for the identification and assay of the components. The analytical methods were validated in accordance with ICH requirements. The preclinical studies included the evaluation of acute toxicity and efficacy in an experimental model of furosemide-induced hypokalemia. The optimal formulation was selected based on SeDeM evaluation, experimental design, and dissolution profiles. Chemical and instrumental methods for the assay of the components were developed and validated, including an HPLC method for the simultaneous determination of potassium orotate and spironolactone. Stability studies enabled the establishment of storage conditions and shelf life. The preclinical evaluation demonstrated a favorable safety profile and a significant effect.

Theoretical significance of the study: The research contributes to the development of the scientific basis for the development, formulation, and standardization of a combined medicinal product intended for the correction of hypokalemia. The study expands the existing knowledge regarding component compatibility, composition optimization, the manufacturing technology of unit-dose powder in sachets, and the development of analytical methods.

Practical value: is confirmed by the development and approval of the Pharmacopoeial Monograph and the Manufacturing Technological Regulation for the medicinal product “Kaliumcell”, the granting of innovator certificates, and the implementation of the results in scientific and practical activities, the pharmaceutical industry, and the university educational process.

Implementation of scientific results: The scientific results obtained were implemented through the development of the combined medicinal product in the form of a unit-dose powder in sachets, its standardization, and the development of analytical and regulatory documentation for quality standardization – the Pharmacopoeial Monograph and the Manufacturing Technological Regulation. The research results were implemented in the curricula of academic disciplines and in methodological guidelines intended for the educational process of students of the Faculty of Pharmacy, in the scientific and practical activities of the “Vasile Procopișin” University Pharmaceutical Center, as well as in the laboratories of the Center for Drug Development of Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy.

Structure of the thesis: The thesis comprises 141 pages of main text and includes an introduction, five chapters, general conclusions, practical recommendations, a bibliography containing 181 references, and 18 annexes. The illustrative material comprises 40 figures and 25 tables. The research results are reflected in 49 scientific and scientific-methodological publications, including 11 scientific articles and 38 abstracts, and were presented through 41 active participations in national and international scientific events.

Keywords: hypokalemia, combined medicinal product, oral powder, potassium aspartate, magnesium aspartate, potassium orotate, spironolactone, preformulation, optimization, standardization, HPLC, UV-Vis spectrophotometry, FTIR, DSC, stability, preclinical studies.