

STUDIUL STABILITĂȚII COMPRIMATELOR CU NORFLOXACINĂ, FAMOTIDINĂ, NIMESULID ȘI BISEPTOCID

Liviu Movilă, Livia Uncu, Oxana Vîslouh, Vladimir Valica, Iurie Tihon
Laboratorul Analiză, Standardizare și Controlul medicamentului, CȘDM

Summary

Study of stability of tablets with Norfloxacin, Famotidin, Nimesulid and Biseptocid

The factor of humidity and temperature influencing the stability of medications Norfloxacin, Phamotidin, Nimesulid and Biseptocid were researched. The modifications of the mean mass of tablettes in the function of the storage time, as well as the depression of concentration of active substances in the conditions of the high temperature were studied. The results of this research were used as for the determination of valability term and for the optimal conditions of storage for medications taken in research.

Rezumat

Este cercetată stabilitatea preparatelor Norfloxacină, Famotidină, Nimesulid și Biseptocid la acțiunea umidității și temperaturii. S-a studiat modificarea valorilor masei medii a comprimatelor în funcție de timpul de depozitare, precum și scăderea concentrației principiilor activi din comprimate la temperaturi ridicate. Cercetările efectuate au stat la baza determinării termenilor de valabilitate și a condițiilor optime de depozitare pentru medicamentele luate în studiu.

Introducere

Orice producător care dorește să fabrice și să introducă pe piața un medicament are responsabilitatea de a furniza autorității de reglementare date, care să ateste ca produsul respectiv este conform cu declarațiile menționate pe etichetă și ca este stabil în toate sensurile pînă la sfîrșitul perioadei de valabilitate. Acest lucru poate fi dovedit prin studiile de testare a stabilității, efectuate în cursul dezvoltării produsului și reglementate în prezent de ghidurile ICH (Conferința Internațională pentru Armonizare a Cerințelor Tehnice în vederea înregistrării Produselor Farmaceutice pentru Uz Uman). Studiile de stabilitate sunt destinate obținerii de informații asupra stabilității unui produs farmaceutic, cu scopul de a defini perioada de valabilitate atunci cînd produsul este condiționat într-un anumit ambalaj (ambalajul comercial) și menținut în anumite condiții de păstrare [6].

Calitatea unui medicament poate fi definită ca fiind suma factorilor care contribuie la siguranța, eficacitatea și acceptabilitatea produsului.

Menținerea stabilității substanțelor medicamentoase se realizează prin păstrarea lor în condiții bine stabilite, iar statornicia medicamentelor în timp se determină în funcție de factorii care pot duce la degradarea lor.

Astfel, fiind definită ca însușirea medicamentelor de a-și păstra proprietățile fizico-chimice și activitatea farmacologică în cursul timpului de depozitare determinat conform cerințelor DTN, stabilitatea unui medicament reprezintă, alături de eficacitate, puritate și inocuitate, un factor important în asigurarea calității acestuia. Practic, un medicament este considerat stabil dacă, păstrat în condiții corespunzătoare, își menține caracteristicile de calitate conferite la preparare în limitele prevăzute de normele oficiale, pentru o perioadă de timp determinată, denumită perioadă de valabilitate.

Factori care provoacă instabilitatea medicamentelor pot fi clasificați după proveniență și impactul lor asupra calității medicamentului:

- *factori externi*: A) factori ce țin de condițiile de depozitare – temperatură, umiditate, lumină, presiune, bioxidul de carbon și oxigenul din aer, microorganismele; B) alt grup de factori externi, dar care țin de forma farmaceutică finală adică ambalajul (sticlă, hîrtie, blistere, masă plastică). - *Factori interni*: A) Atribuiți substanței medicamentoase –

structura, proprietățile fizico-chimice, conținutul de impurități și caracterul lor; B) atribuiți formei farmaceutice – tipul formei farmaceutice, solvenții, excipienții, procesul tehnologic, aparatajul și utilajul.

Norfloxacină, Famotidina, Nimesulidul și Biseptocidul fac parte din diferite grupe chimice și farmacoterapeutice, posedă proprietăți fizico-chimice specifice, care condiționează diverse interacțiuni cu factorii de mediu. Excipienții care intră în componența comprimatelor sunt și ei diferiți, la fel și procedeele tehnologice utilizate la preparare sunt specifice. Toate acestea ne-au determinat să stabilim gradul de influență a celor mai importanți factori externi, ce inițiază un proces de degradare: temperatura și umiditatea.

Materiale și metode

Pentru analiza spectrală au fost utilizate spectrofotometre UV-VIS Agilent - 8453 în intervalul de undă 350 – 450 nm. La identificarea prin metode chimice au fost utilizați reagenți și solvenți în corespundere cu cerințele Farmacopeei Europene.

Rezultate

Înainte de păstrarea experimentală s-a petrecut analiza calității preparatelor cercetate conform cerințelor MFT corespunzătoare. Pentru analiza preparatelor cercetate a fost folosită metoda spectrofotometrică în UV. Această metodă permite determinarea exactă a conținutului cantitativ de substanță activă, este o metodă sensibilă, care ne oferă posibilitatea detectării schimbărilor minore pe parcursul depozitării. Totodată este și o metodă reproductivă.

Pentru identificarea principiilor activi din comprimate au fost înregistrate spectrele de absorbție în UV, iar valorile absorbției în maximele de absorbție au servit la dozarea acestor preparate prin metoda spectrofotometrică. Soluțiile analizate de comprimate au fost preparate după cum este indicat în compartimentul „Dozare” ale Monografiilor Farmaceutice. S-au înregistrat spectrele de absorbție în UV a preparatelor în intervalul lungimilor de undă 240 – 380 nm pentru Norfloxacină, 220 – 320 nm pentru Famotidină, 350 – 450 nm pentru Nimesulid și în intervalul 210 – 360 nm pentru Biseptocid. Spectrele obținute sunt arătate în figura 1.

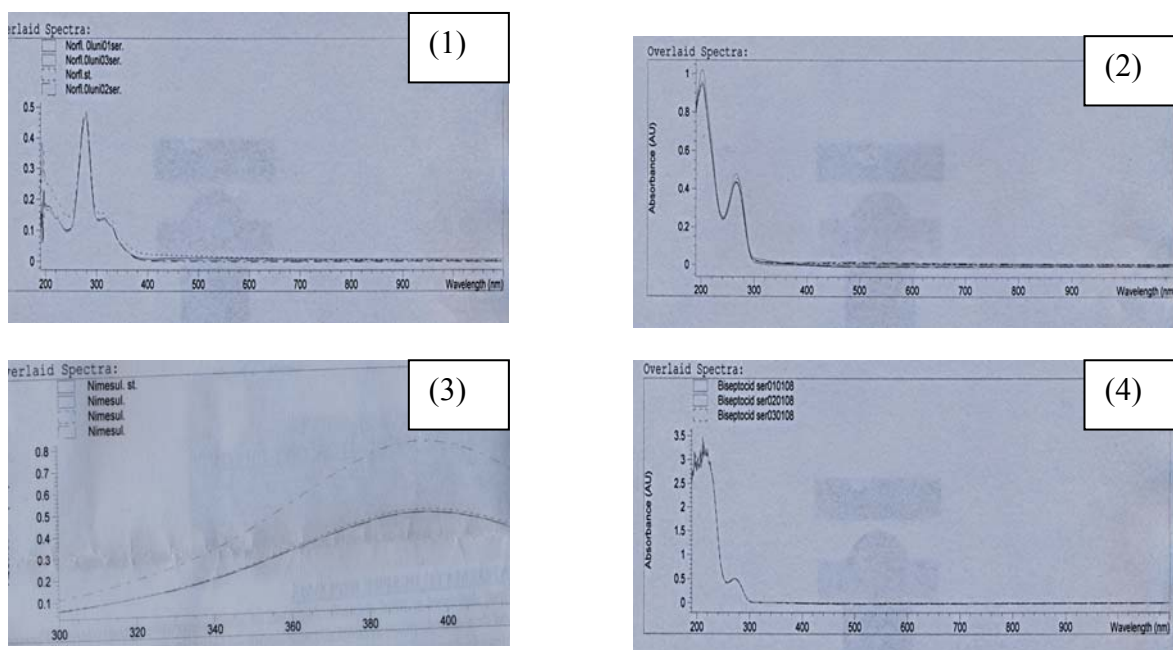


Fig.1. Spectrele de absorbție în UV ale comprimatelor cu Norfloxacină (1), Famotidină (2), Nimesulid (3) și Biseptocid (4).

Maximele de absorbție obținute sunt utilizate în calitate de lungimi de undă analitice la dozarea spectrofotometrică a preparatelor.

Umiditatea scăzută, urmată de mărirea temperaturii, scade conținutul apei din substanța medicamentoasă și excipienți, ceea ce duce la micșorarea masei medii în cazul când medicamentul se prezintă sub formă de comprimate.

Ținând cont de faptul, că masa medie a comprimatului este un indice obligatoriu de calitate pentru această formă farmaceutică, ne-am propus evaluarea acestuia în timp și în raport cu temperatura de depozitare. În figura 2 sunt oglindite modificările maselor medii a comprimatelor cercetate în procesul depozitării la temperaturi ridicate (40 și 60°C).

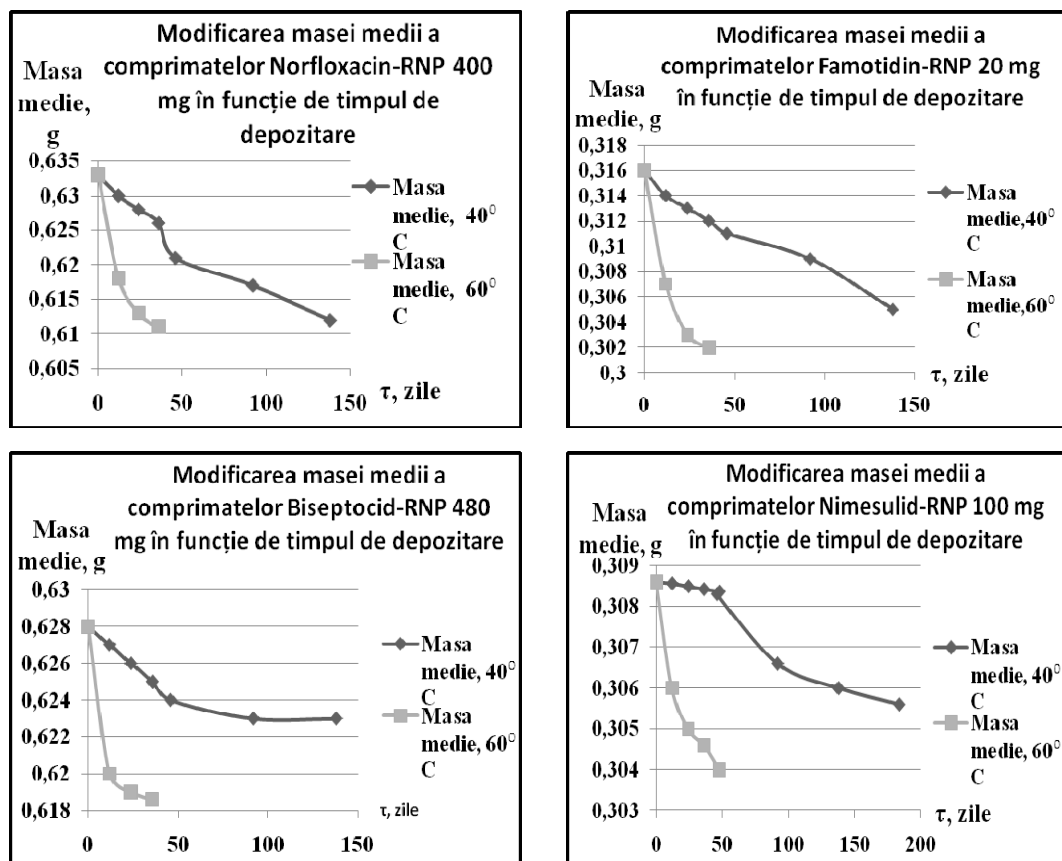


Fig. 2. Modificările maselor medii ale comprimatelor cercetate în procesul depozitării la temperaturi ridicate (40 și 60°C)

Conform datelor obținute, observăm micșorarea masei medii a comprimatelor pe parcursul perioadei de depozitare. În același timp, la depozitarea la temperatura 60°C masa medie scade mai repede, fapt lămurit prin pierderea sporită a apei la o temperatură mai ridicată.

În procesul cercetărilor s-a observat modificarea valorilor masei medii nu doar la temperaturi ridicate, ci și la depozitarea în condiții obișnuite la 20°C în timp real. Am evaluat modificarea maselor medii pe întreaga perioadă de depozitare la trei temperaturi (20, 40, 60°C) pentru a câte trei serii de preparat. După cum se vede din diagrame (figura 3), pierderea în greutate este cauzată de influența umidității asupra stabilității comprimatelor luate în studiu, iar modificările valorilor masei medii demonstrează elocvent acest fenomen. Este foarte important, ca valorile indicelui uniformității masei să nu depășească limitele prevăzute în DAN. Devierea masei individuale a unui comprimat în raport cu masa medie a comprimatelor nu trebuie să depășească -5% cu excepția a două comprimate, pentru care se admit devieri pînă la -10%.

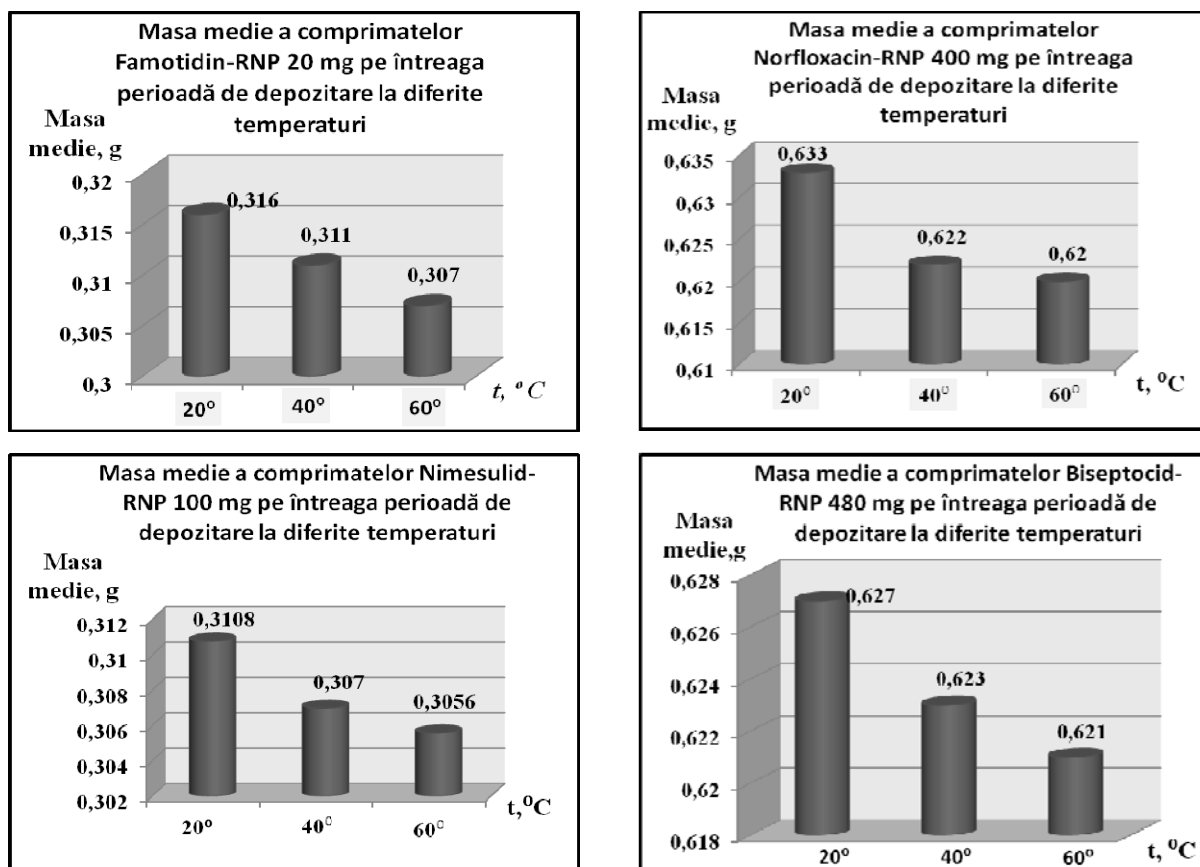


Fig.3. Modificările maselor medii ale comprimatelor cercetate pe întreaga perioadă de depozitare

S-a determinat uniformitatea masei pentru 3 serii de fiecare preparat analizat pe întreaga perioadă de depozitare. Analizând rezultatele, observăm, că devierile masei individuale a comprimatului față de masa medie nu depășește limitele prevăzute de MFT.

Este cunoscut faptul, că în condiții de creștere a temperaturii, are loc o marire a vitezei reacțiilor de degradare a medicamentelor, ceea ce duce la micșorarea concentrației și scăderea eficienței farmacologice. Astfel, este absolut necesar stabilirea unui regim strict de temperatură pentru depozitarea substanței medicamentoase.

Ne-am propus evaluarea modificării conținutului principiilor active în comprimate la acțiunea temperaturii cu scopul selectării condițiilor optime de păstrare și determinării termenului de valabilitate. Preparatele au fost cercetate în procesul depozitării a câte trei serii la temperaturi de 40°C și 60°C. Peste intervale de timp, echivalente cu 6 luni de păstrare în condiții obișnuite, s-a efectuat dozarea principiului activ din comprimate prin metoda spectrofotometrică conform tehnicilor de lucru, descrise în documentația de normare a calității. Rezultatele determinărilor sunt redată în figura 4.

Din figură se observă o scădere a concentrațiilor de principii active la depozitare prin metoda izotermică la temperaturi ridicate pentru toate comprimatele cercetate. Dinamica degradării este diferită, fiind influențată de viteza diferită a reacțiilor de degradare, de natura și proprietățile substanțelor medicamentoase.

Astfel, aceste rezultate stau la baza calculării termenului de valabilitate pentru produsele cercetate prin metoda „degradării accelerate”. Totodată pot fi stabilite condițiile optime ale temperaturii de păstrare pentru formele farmaceutice luate în studiu – sub 25°C.

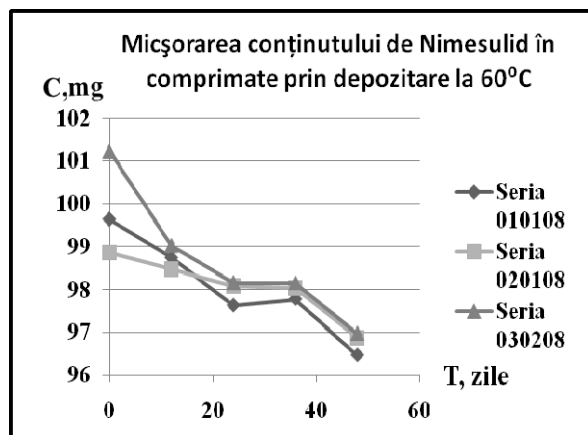
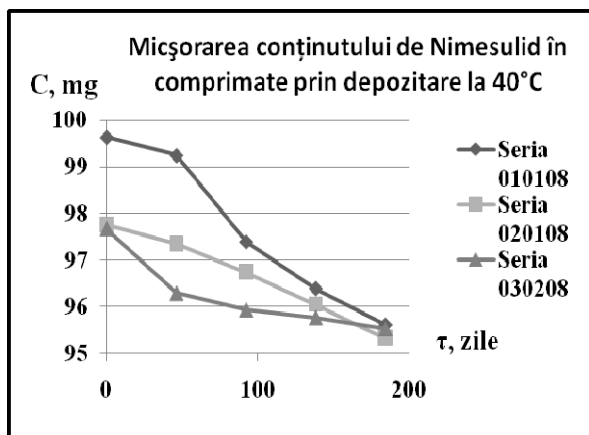
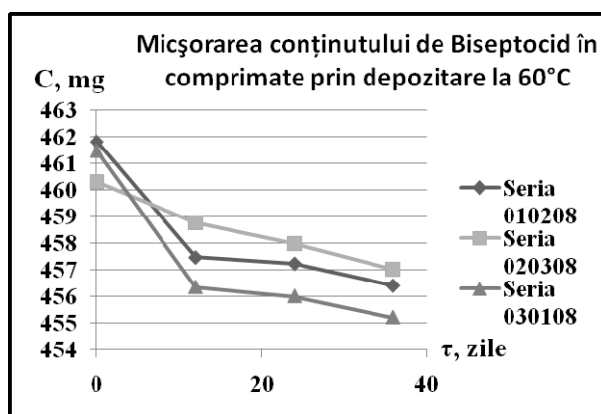
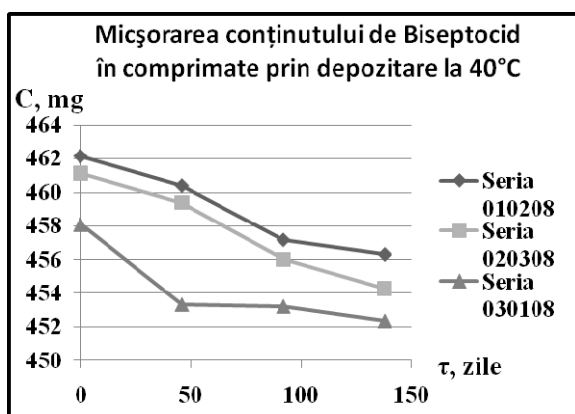
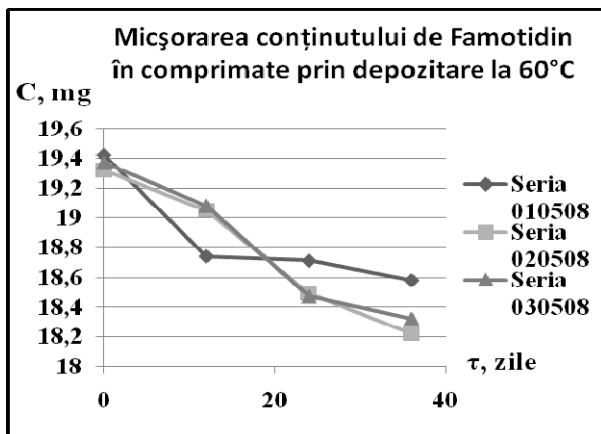
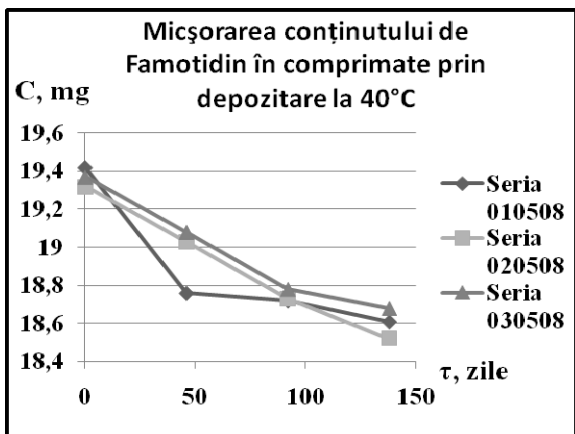
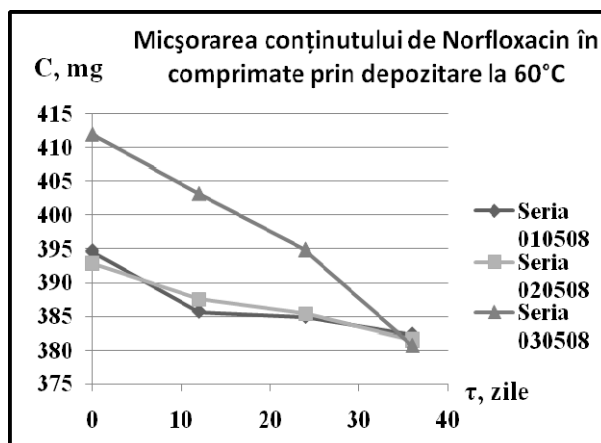
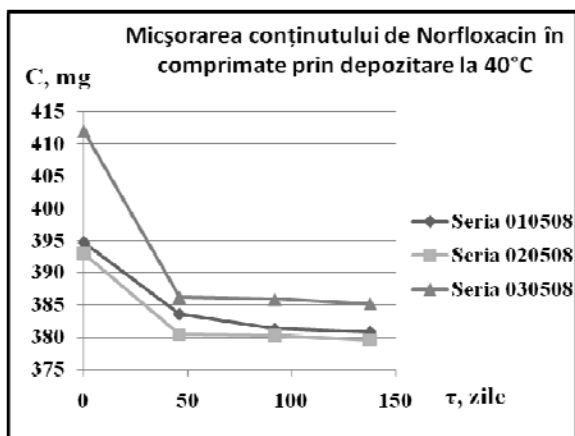


Fig.4. Modificările conținutului principiilor active în comprimatele cercetate pe întreaga perioadă de depozitare

Concluzii

3. Modificarea masei medii a comprimatelor cu norfloxacină, famotidină, biseptocid și nimesulid în condiții de umiditate scăzută se observă la diferite valori de temperatură; acest indice scade pronunțat în procesul depozitării la 60°C.
4. Evaluarea indicelui uniformității masei denotă, că valorile abaterilor de la masa medie nu depășesc limitele prevăzute de DAN.
5. În condiții de temperatură ridicată conținutul principiului activ în comprimate scade în rezultatul măririi vitezei reacțiilor de degradare.
6. Studiul cineticii reacțiilor de degradare pentru Norfloxacină, Famotidină, Nimesulid și Biseptocid în comprimate a permis determinarea termenului de valabilitate a acestor produse prin metoda „Degradării accelerate” și stabilirea condițiilor optime ale temperaturii de păstrare pentru aceste forme farmaceutice.

Bibliografie

1. Farmacopeea română, ed. X. Editura Medicală, București, 1993.
2. Farmacopea Europeană, ed. 3RD, 2001
3. MFT MD-08/0868-02.07
4. MFT MD-08/075303.06
5. MFT MD-08/0907-08.07
6. Carstensen T. Jeans//Stabilitatea medicamentelor. – Medison. – Wisconsin, 2001.