

# STABILITATEA ȘI TERMENUL DE VALABILITATE A CAPSULELOR CU SPIRONOLACTONĂ PENTRU COPII

Rodica Solonari<sup>1</sup>, Iurie Tihon<sup>2</sup>, Oxana Vîslouh<sup>2</sup>, Ecaterina Cozlovski<sup>1</sup>,  
Catedra Tehnologia medicamentelor<sup>1</sup>; Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică<sup>2</sup>,  
USMF “Nicolae Testemițanu“

## Summary

### *Stability and term of validity of spironolactone capsules for children*

There were assayed the period of validity of capsules containing *Spironolactone* of 6 mg and 12 mg for children. For determination we used the classical method and the method of the „accelerated degradation” at a temperature of 40°C and 60°C. The results will be included in the temporary pharmacopeic monograph.

## Rezumat

A fost determinat termenul de valabilitate a capsulelor operculate cu conținut de Spironolactonă pentru copii de 6 mg și 12 mg. Pentru determinare s-a folosit metoda clasică și „degradării accelerate” la temperaturile de 40°C și 60°C. Rezultatele obținute vor fi incluse în monografia farmaceutică temporară.

## Introducere

Termenul de valabilitate se determină în mod experimental prin păstrarea formei farmaceutice ce conține substanța medicamentoasă pe o perioadă de timp, în care aceasta trebuie să corespundă tuturor cerințelor stipulate de Documentația Tehnică de Normare.

Actualmente se folosește metoda expres de determinare a stabilității - ”Degradarea accelerată”. Principiul acestei metode constă în depozitarea produsului medicamentos la temperaturi ce depășesc temperatura normală de păstrare. Deoarece medicamentul este considerat un sistem termodinamic instabil acesta la temperaturi ridicate își mărește starea entropică și se antrenează în procedeele de degradare prin descompunere termică.

## Materiale și metode

Determinarea termenului de valabilitate pentru capsulele operculate cu conținut de *Spironolactonă pentru copii 6 mg și 12 mg* s-a realizat prin metoda *degradării accelerate* pe trei serii. Cercetările asupra modificării calității și cantității *Spironolactonei* din capsulele operculate s-a efectuat în perioade de timp prestabilite conform parametrilor prevăzuți de MFT.

Pentru determinarea termenului de valabilitate s-au folosit termostatele TC-80-2, TC-80-2W-450M, care au asigurat temperaturile de 40°C și 60°C precum și la păstrare în condiții obișnuite la temperatura de 20°C. Capsulele au fost ambalate conform DTN. În procesul studierii stabilității capsulelor operculate, o atenție sporită se acordă conținutului de *Spironolactonă* în forma farmaceutică, apariția produselor de degradare. De aceea, pentru studierea cineticii de degradare, a fost necesară folosirea unei metode instrumentale de analiză, care a permis determinarea substanței active, în prezența produșilor de degradare. Astfel, pentru dozarea *spironolactonei în capsule operculate* a fost folosită metoda spectrofotometrică în UV.

## Rezultate

A fost necesar studierea vitezei reacției de degradare a Spironolactonei la diferite temperaturi, pentru aceasta a fost calculată ordinul reacției de degradare și constanta vitezei de degradare reieșind din conținutul de substanță activă, determinat spectrofotometric în probele analizate până la micșorarea conținutului de substanță activă cu 10 %. Se observă că micșorarea cu 10% a conținutului de spironolactonă în capsule la păstrarea la 60°C are loc peste 48 zile, iar la 40°C peste 230 zile. Rezultatele sunt prezentate în *tabelele 1 și 2*.

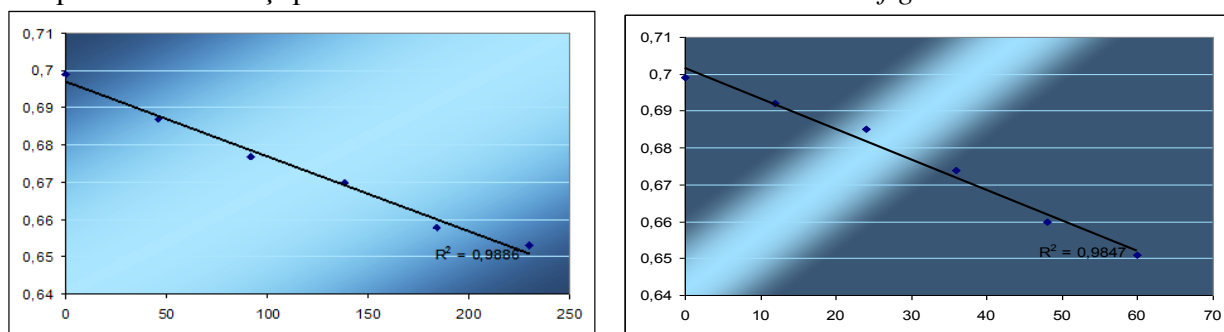
**Tabelul 1. Rezultatele determinării cantitative a Spironolactonei în capsule cu conținut de 6 mg**

zile	60°C			zile	40°C		
	1100	2100	3100		1100	2100	3100
0	0,00612	0,00596	0,00605	0	0,00610	0,00598	0,00605
12	0,00594	0,00587	0,00597	46	0,00593	0,00584	0,00586
24	0,00581	0,00573	0,00581	92	0,00582	0,00567	0,00577
36	0,00584	0,00565	0,00565	138	0,00570	0,00559	0,00571
48	0,00563	0,00552	0,00553	184	0,00561	0,00543	0,00546
60	0,00545	0,00533	0,00561	230	0,00544	0,00537	0,00580

**Tabelul 2. Rezultatele determinării cantitative a Spironolactonei în capsule 12 mg pentru determinarea stabilității**

zile	60°C			zile	40°C		
	1100	2100	3100		1100	2100	3100
0	0,01210	0,01195	0,01205	0	0,01210	0,01195	0,01205
12	0,01193	0,01186	0,01197	46	0,01193	0,01183	0,01185
24	0,01180	0,01192	0,01180	92	0,01180	0,01168	0,01177
36	0,01185	0,01167	0,01164	138	0,01172	0,01159	0,01173
48	0,01164	0,01152	0,01155	184	0,01163	0,01156	0,01146
60	0,01148	0,01132	0,01164	230	0,01144	0,01158	0,01180

La construirea dependentelor grafice a logaritmului concentrației de timpul termostatării atât pentru 60°C cât și pentru 40°C se observă că aceasta este liniară *fig 1*.



**Fig. 1. Reprezentarea grafică a dependenței logaritmului concentrației de timp (40°C și 60°C)**

Acest fapt denotă că degradarea spironolactonei în forma farmaceutică decurge conform unei reacții de ordinul întâi, deci se poate calcula constanta vitezei de degradare conform ecuației 1. Constanta vitezei reacției de degradare la 60°C și 40°C a fost calculată conform *ecuației 1* și sunt redată în *tabelul 3*:

$$K = \frac{2,303}{\tau} \log \frac{C_0}{C_t} \quad (1)$$

$C_0$  – concentrația inițială a substanței, %;  $C_t$  – Concentrația substanței de analizat în diferite intervale de timp, %;  $\tau$  – timpul de depozitare, în zile;

**Tabelul 3. Constantele vitezei reacțiilor de degradare**

Serii Spironola c-tonă 6 mg	Temperatura termostatării		Serii Spironolac -tonă 12 mg	Temperatura termostatării	
	40°C	60°C		40°C	60°C
1100	5,1 10 <sup>-4</sup> zile <sup>-1</sup>	1,9 10 <sup>-3</sup> zile <sup>-1</sup>	1100	2,5 10 <sup>-4</sup> zile <sup>-1</sup>	8,9 10 <sup>-4</sup> zile <sup>-1</sup>
2100	5,0 10 <sup>-4</sup> zile <sup>-1</sup>	1,56 10 <sup>-3</sup> zile <sup>-1</sup>	2100	2,0 10 <sup>-4</sup> zile <sup>-1</sup>	6,0 10 <sup>-4</sup> zile <sup>-1</sup>
3100	4,7 10 <sup>-4</sup> zile <sup>-1</sup>	1,56 10 <sup>-3</sup> zile <sup>-1</sup>	3100	2,3 10 <sup>-4</sup> zile <sup>-1</sup>	7,6 10 <sup>-4</sup> zile <sup>-1</sup>

Energiile de activare s-au calculat cunoscând constantele vitezei de degradare a *Spironolactonei* în capsule la două temperaturi 40 °C și 60°C. Energia de activare a fost calculată conform *ecuației 2*:

$$E_a' = \frac{2,303 * R * \log \frac{k_{60}}{k_{40}}}{\frac{1}{T_{273+40}} - \frac{1}{T_{273+60}}} \quad (2)$$

în care: E – energia de activare, KJ/mol; R – constanta molară a gazelor egală cu 8,314 J/mol.

$K_{60}$  și  $K_{40}$  – constantele vitezei de degradare la temperaturi absolute 313°K și 333°K.

Ținând cont de dependența liniară a  $-\lg k$  de  $1/T$  pentru reacțiile de degradare a *spironolactonei* în capsule, au fost calculate constantele de degradare la 20°C cu ajutorul *ecuației lui Arrhenius (3)*, folosind energia de activare:

$$\lg \frac{K_2}{K_1} = \frac{E_a}{2,303 * R} \left( \frac{1}{273+20} - \frac{1}{273+40} \right) \quad (3)$$

Rezultatele obținute sunt redate în *tabelul 4*, se observă , că valorile energiei de activare a degradării *Spironolactonei* corelează între ele.

**Tabelul 4. Valorile energiei de activare și termenul de valabilitate**

Seriile <i>Spironolactonă</i> 6 mg	Energia de activare (40-60°C), kJ	Termen de valabilitate	Seriile <i>Spironolactonă</i> 12 mg	Energia de activare (40- 60°C), kJ	Termen de valabilitate
1100	57,83	1,46	1100	55,76	1,05
2100	49,32	1,7	2100	53,38	1,18
3100	52,74	1,42	3100	51,90	1,00

Determinarea valorilor energiilor de activare pentru fiecare serie de capsule prin metoda matematică, au fost calculate constantele vitezelor de degradare la temperatura 20°C, ulterior aceste rezultate au fost utilizate pentru determinarea termenului de valabilitate conform *ecuației 4*.

$$\tau = \frac{2,303}{k_{20}} \log \frac{C_0}{C_{cc}} \quad (4)$$

$\tau$  – termen de valabilitate, zile;  $k^{20}$  – constanta vitezei reacției de degradare la 20°C;

### Concluzii

În rezultatul efectuării cercetărilor pe cele trei serii a capsulelor cu *Spironolactonă* 6 mg și 12 mg, a fost determinat termenul de valabilitate prin *metoda clasică* și „*degradării accelerate*” la 40°C și 60°C, egal cu 1 an pentru capsule cu *spironolactonă* 6 mg și 1,5 ani pentru capsule cu *spironolactonă* 12 mg.

### Bibliografie

1. Farmacopeea Română Ed. X-a, Editura Medicală, București , 2000.
2. Leucuța S. Biofarmacie și farmacocinetică, ed. Dacia, Cluj-Napoca, 2002, 304 p.
3. Diug Eugen, Diana Guranda. Biofarmacie și farmacocinetică, ed.”Universul”, Chișinău, 2009, 143p.
4. И – 42-2-82. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «Ускоренного старения» при повышенной температуре.
5. Balaescu C., Metode spectrofotometrice aplicate în controlul medicamentelor, *Editura medicală, București, 1996*;
6. Farmacopeea Europeană, *Ed. a IV-a, 2002*.
7. Creu I., Curca E. Stabilitatea medicamentelor. – București: Editura Medicală, 1997, p. 373.