

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris  
C.Z.U.: 615.45 + 615.31

**SOLONARI RODICA**

**TEHNOLOGIA, CALITATEA ȘI STANDARDIZAREA  
PULBERILOR DOZATE CU SPIRONOLACTONĂ,  
FENOBARBITAL ȘI CAPTOPRIL PENTRU COPII**

**316.01 - FARMACIE**

**Autoreferatul tezei de doctor în științe farmaceutice**

**CHIȘINĂU, 2017**

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de tehnologie a medicamentelor a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Conducător științific:**

**DIUG Eugen**, doctor habilitat în științe farmaceutice, profesor universitar,  
USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Referenți oficiali:**

**SAFTA Vladimir**, doctor habilitat în științe farmaceutice, profesor universitar,  
USMF „Nicolae Testemițanu”;

**OCHIUZ Lăcrămioara**, doctor în științe farmaceutice, conferențiar universitar,  
UMF „Gr.T.Popa”, Iași, România.

**Componența Consiliului științific specializat:**

**VALICA Vladimir, președinte**, doctor habilitat în științe farmaceutice, profesor universitar;

**NISTREANU Anatolie, secretar științific**, doctor în științe farmaceutice, profesor universitar;

**REMIȘ Vladimir**, doctor habilitat în științe farmaceutice, profesor universitar;

**LUPU Mihail**, doctor în științe farmaceutice, conferențiar universitar;

**CUCIUREANU Rodica**, doctor în științe farmaceutice, profesor asociat,  
UMF „Gr.T.Popa”, Iași, România;

**ARÂCU Aculina**, doctor habilitat în științe chimice, conferențiar cercetător.

Susținerea va avea loc la „15” februarie 2017, ora 14.00, în ședința **Consiliului Științific Specializat D 50. 316. 01-03** din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, str. Malina Mică 66, mun. Chișinău, 2025, Republica Moldova.

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (MD 2004, mun. Chișinău, bd-ul Ștefan cel Mare și Sfânt, 165) și pe pagina web a C.N.A.A. ([www.cnaa.md](http://www.cnaa.md)).

Autoreferatul a fost expediat la „\_\_\_\_\_” ianuarie 2017.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,  
**NISTREANU Anatolie**, doctor în științe farmaceutice, profesor universitar

Conducător științific:

**DIUG EUGEN**, doctor habilitat în științe farmaceutice, profesor universitar

Autor:

**SOLONARI Rodica**

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea temei.** Organismul copiilor, la anumite etape de dezvoltare, reacționează diferit la administrarea medicamentelor. Cei mai vulnerabili sunt nou-născuții și copiii de până la un an. Capacitatea de metabolizare a medicamentelor este în funcție de vârsta copiilor și reacțiile adverse care se manifestă, la fel. De aceea, în practica pediatrică, ajustarea dozelor se face în funcție de masa corporală și vârstă. Există deosebiri esențiale și în farmacocinetica medicamentelor la copii și adulți [13,14,16,20,24].

Aceste diferențe sunt legate de particularitățile fiziologice care se modifică rapid în procesul de creștere și dezvoltare. De la 50 până la 90% dintre medicamente (în funcție de grupele farmacoterapeutice) nu sunt testate și evaluate cu scopul de a fi folosite în terapia pediatrică. Aspectele de siguranță și dovezile de eficacitate se obțin destul de dificil. Formularea și dezvoltarea formelor farmaceutice pediatrice sunt o problemă însemnată pentru companiile farmaceutice, deseori aceasta este echivalată cu fabricarea medicamentelor orfane. Necesitatea elaborării de forme farmaceutice cu doze de substanțe medicamentoase adecvate copiilor în vederea asigurării eficacității și siguranței lor a atras atenția la nivel mondial [15,19, 25].

Lansarea inițiativei Organizația Mondială a Sănătății (OMS) „Make medicines child size” (Faceți medicamente adecvate copiilor) în decembrie 2007, a sporit gradul de conștientizare și a stimulat acțiunile pentru a îmbunătăți disponibilitatea medicamentelor sigure, eficiente, de calitate pentru copii. În anul 2007 OMS a publicat și lista medicamentelor esențiale pentru copii [9,10,11,14].

Administrarea medicamentelor la copii a intrat și în atenția autorităților competente ale Uniunii Europene (UE). În legătură cu aceasta, UE a adoptat Regulamentul pediatric nr 1901/2006, care a intrat în vigoare în ianuarie 2007. Acest Regulament, în primul rând, prevede o organizare și desfășurare mai eficientă a cercetării și dezvoltării formelor farmaceutice pentru copii. În cadrul Agenției Europene a Medicamentului a fost înființat Comitetul Pediatric, având ca scop monitorizarea programelor de investigare pediatrică. Ca rezultat au fost implementate un șir de Reglementări și Ghiduri pentru dezvoltarea formulărilor pediatrice: Document de reflecție, selectarea formulărilor pentru populația pediatrică [EMA/CHMP/PEG/194810/2005], Ghid referitor la investigarea medicamentelor la prematuri și nou născuți [EMA/536810/2008]; Guideline on pharmaceutical development of medicines for pediatric use [18,21, 22,23].

### **Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.**

Actualmente, din toate formele farmaceutice magistrale preparate în farmacii, pe primul loc se află formele pentru copii. Ele se prepară, la cerere, pe bază de prescripție medicală,

individualizată pentru un pacient. Formele farmaceutice magistrale au un termen de valabilitate redus, de aceea se prepară ex tempore în cantități mici și sunt destinate utilizării imediate [3].

Medicamentele industriale în Republica Moldova (RM), au astăzi ponderea cea mai mare a eliberării lor din farmacii, circa 98%. Cu toate acestea, pe piața farmaceutică lipsesc formele farmaceutice solide fabricate în doze mici pentru copii, dar strict necesare pentru individualizarea farmacoterapiei pediatrice [7]. Acestea în prezent se prepară în secțiile de producere ale unor farmacii din RM sub formă de pulberi, care constituie circa 70% din toate formele magistrale pediatrice. De regulă, ele se divizează prin mărunțire și omogenizare, reieșind din formele farmaceutice industriale – comprimate, capsule – care conțin doze pentru adulți și diferite substanțe auxiliare, inclusiv formatori de film, coloranți, aromatizanți, edulcoranți și a., deseori cu acțiune nefastă asupra organismului copiilor.

Astfel, elaborarea și implementarea capsulelor operculate pediatrice cu conținut de substanțe medicamentoase sub formă de pulberi dozate, va lărgi esențial posibilitățile farmacoterapiei personalizate la copii, în mod deosebit, la optimizarea posologiei și înlăturarea efectelor secundare ale excipienților.

**Scopul lucrării** constă în studiul recepturii magistrale cu pulberi dozate pentru copii, în vederea selectării celor mai frecvente prescripții și formularea lor în capsule operculate preparate în serii mici și în doze caracteristice anumitor vârste.

**Obiectivele lucrării:** studiul recepturii pediatrice întâlnite în secțiile de producere ale unor farmacii comunitare și de spital; evaluarea biofarmaceutică a spironolactonei, fenobarbitalului și captoprilului în vederea argumentării formulării lor în capsule operculate; cercetări de preformulare și formulare a pulberilor dozate; elaborarea tehnologiei de fabricare a pulberilor dozate în capsule în serii mici în condiții de farmacie; ajustarea metodelor de analiză și standardizare pentru spironolactonă, fenobarbital și captopril; studiul stabilității spironolactonei, fenobarbitalului și captoprilului și determinarea termenelor de valabilitate; elaborarea documentelor analitice de normare pentru pulberi dozate cu spironolactonă, fenobarbital și captopril în capsule operculate.

**Metodologia cercetării științifice.** Cercetarea s-a axat pe principii moderne care vizează preformularea și formularea capsulelor cu conținut de substanțe medicamentoase cunoscute în vederea medicației personalizate la copii. Procesul de elaborare a conținutului capsulelor a fost efectuat punând la bază principiile și regulile GMP. În calitate de suport metodologic al studiului au servit principiile generale și metodologia cercetării farmaceutice (Drug Development) [6, 17].

În procesul de formulare au fost utilizate substanțe auxiliare, acceptate din punct de vedere farmaceutic conform specificațiilor de calitate prevăzute de Farmacopeea Europeană

(Eur. Ph). În studiile de preformulare, formulare și standardizare au fost utilizate metode noi tehnologice, chimice și fizico-chimice: cromatografia pe strat subțire (CSS), cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC), spectroscopia în UV [2,4,12]. Rezultatele obținute au fost prelucrate prin metode statistice, conform prevederilor Eur. Ph. Lucrarea a fost realizată cu o largă utilizare a computerului și a modelelor matematice de planificare a experiențelor, MS Excel 2010, Analysis of variance (ANOVA) [1, 6, 12].

**Noutatea și originalitatea științifică.** În premieră au fost selectate prescripțiile magistrale cu conținut de pulberi dozate pentru copii, cel mai frecvent întâlnite, pentru medicația personalizată. Evaluarea biofarmaceutică a spironolactonei, fenobarbitalului și captoprilului în baza proprietăților structural-moleculare, studiile de preformulare și formulare, de control al calității și de standardizare; compoziția capsulelor operculate cu pulberi dozate sunt originale, bine argumentate și permit fabricarea lor în serii mici în condiții de farmacie.

**Problema științifică importantă soluționată** constă în evidențierea prescripțiilor cu pulberi pentru copii cel mai frecvent întâlnite în practica pediatrică, optimizarea formulării compoziției pulberilor cu spironolactonă, fenobarbital și captopril pentru copii cu implementarea tehnologiei pulberilor dozate condiționate în capsule și producerea lor în serii mici, în condiții de farmacie.

**Semnificația teoretică** a lucrării constă în abordarea sistemică a metodelor de cercetare farmaceutică prin evidențierea prescripțiilor medicale pentru copii frecvent întâlnite și argumentarea, în baza studiului proprietăților structural-moleculare ale substanțelor active, metodologia formulării pulberilor dozate în capsule operculate pentru fabricarea lor în farmacie.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Rezultatele actualei cercetări sunt binevenite pentru implementarea medicației personalizate a copiilor și completării sortimentului de forme farmaceutice pediatrice cu substanțe medicamentoase cunoscute. Studiile efectuate pot servi drept suport inițial în dezvoltarea metodelor de preformulare și formulare a pulberilor dozate în capsule pentru copii și prepararea lor în serii mici în condiții de farmacie. Lucrarea este o parte componentă a planului cercetării științifice a USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:**

1. Argumentarea selectării prescripțiilor magistrale ale substanțelor medicamentoase, cel mai frecvent întâlnite în practica pediatrică.
2. Evaluarea biofarmaceutică a spironolactonei, fenobarbitalului și captoprilului în vederea formulării pulberilor dozate în capsule operculate pentru copii.
3. Formularea, calitatea și standardizarea pulberilor dozate cu spironolactonă, fenobarbital și captopril în capsule operculate pentru copii.
4. Fluxul tehnologic de preparare a pulberilor dozate în capsule operculate pentru copii în serii

mici în condiții de farmacie, inclus în Regulamentul tehnologic.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele obținute, urmare a realizării cercetărilor științifice în cadrul acestui studiu, au servit la întocmirea Documentației Analitice de Normare (DAN): „*Spironolactonă pentru copii în capsule, 6 mg, 12 mg*”, „*Fenobarbital pentru copii în capsule, 5 mg*”, „*Captopril pentru copii în capsule, 1 mg, 2 mg, 3 mg*”, „*Regulament tehnologic de producere a capsulelor pentru copii în serii mici*”, care au fost implementate în activitatea de producere a secției forme magistrale a Centrului Farmaceutic Universitar (CFU) „Vasile Procopișin” a USMF „Nicolae Testemițanu” și aprobate de Laboratorul de control al calității medicamentelor (LCCM) al Agenției Medicamentelor (AM) și Dispozitivelor Medicale (DM) a MS RM, confirmate prin Acte de implementare din 09.09.2015 și 11.10.2016.

#### **Aprobarea rezultatelor științifice**

Rezultatele cercetărilor științifice pe marginea temei investigate au fost comunicate în cadrul unor foruri și reuniuni naționale și internaționale: Congresul al VI-lea al farmaciștilor din RM cu participare internațională, (Chișinău, 2009); Conferințele Științifice anuale ale colaboratorilor și studenților Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (Chișinău, 2010, 2011, 2012), a 3-ea Conferință științifico-practică internațională „Probleme actuale ale medicinei”, (Kazakhstan, Aktobe, 17 aprilie 2014); Conferința științifică aniversară consacrată jubileului de 70 de ani a USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2015).

**Publicații la tema tezei.** Rezultatele cercetărilor sunt reflectate în 12 lucrări științifice în volum de 3,13 coli de autor, inclusiv: 1 articol în reviste naționale din categoria B, 6 articole în reviste naționale din categoria C, 3 articole în culegeri naționale din categoria C, 1 teză a comunicării internaționale, 1 teză a comunicării la nivel național cu participare internațională.

**Volumul și structura tezei.** Teza este scrisă în limba română, tehnoredactată la calculator, compartimentată tradițional și include: foaia de titlu, foia privind dreptul de autor, rezumatul în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, cuprins, introducere, cuvinte cheie, 4 capitole, concluzii generale și recomandări practice, referințe bibliografice, anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului. Teza este expusă pe 108 pagini de text cules la calculator în editorul Word, ilustrată cu 54 tabele, 50 figuri, 10 anexe. Teza este fundamentată pe 115 referințe bibliografice.

**Cuvinte-cheie:** receptură magistrală, copii, spironolactonă, fenobarbital, captopril, pulberi dozate, formulare, capsule operculate, calitate, tehnologie, standardizare, spectrofotometrie, HPLC, documentație analitică de normare.

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. PARTICULARITĂȚILE ADMINISTRĂRII MEDICAMENTELOR ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ

Elaborarea și dezvoltarea unei forme farmaceutice dozate pentru copii este una din cele mai dificile probleme pentru cercetători, pentru realizarea acesteia este necesar de luat în considerație mai multe aspecte de preformulare și formulare. Lansarea inițiativei OMS "Make medicines child size" (Faceți medicamente adecvate copiilor) în decembrie 2007, a sporit gradul de conștientizare și a stimulat acțiunile pentru a îmbunătăți disponibilitatea medicamentelor sigure, eficiente, de calitate pentru copii. Adminstrarea medicamentelor la copii a intrat și în atenția autorităților competente ale Uniunii Europene. În cadrul Agenției Europene a Medicamentului a fost înființat Comitetul Pediatric, având ca scop monitorizarea programelor de investigare pediatrică. Ca rezultat au fost implementate un șir de Reglementări și Ghiduri pentru dezvoltarea formulărilor pediatrice. Actualmente din toate formele farmaceutice magistrale preparate în farmacii, pe primul loc se află formele pentru copii. În piața farmaceutică lipsesc formele farmaceutice solide fabricate în doze mici pentru copii, dar strict necesare pentru individualizarea farmacoterapiei pediatrice.

Sunt prezentate datele generale referitor la principiile de formulare și dozare a medicamentelor la copii, farmacocinetica la copii, mecanismele de acțiune, formele farmaceutice existente și evaluarea căilor de administrare ale spironolactonei, fenobarbitatului și captoprilului.

### 2. FORMULAREA ȘI TEHNOLOGIA PULBERILOR DOZATE PENTRU COPII

#### 2.1. Argumentarea selectării substanțelor medicamentoase pentru studiu

Astăzi, pe plan mondial, formele farmaceutice industriale (comprimate, capsule, pastile, supozitoare, unguente, soluții injectabile în fiole etc.) reprezintă unele dintre cele mai utilizate, datorită multiplelor avantaje pe care le prezintă, cât și a modului de fabricare performant [3].

Cu toate acestea, pe piața farmaceutică lipsesc formele solide fabricate în doze mici pentru copii, dar strict necesare pentru individualizarea farmacoterapiei pediatrice. În prezent, acestea se prepară în secțiile de producere ale unor farmacii din RM sub formă de pulberi, care constituie circa 70% din toate formele magistrale pediatrice.

Astfel, în vederea optimizării preparării formelor farmaceutice dozate pentru copii în serii mici, conform prescripțiilor medicale ne-am propus să efectuăm un studiu al recepturii pediatrice întâlnite în secțiile de producere ale unor farmacii din municipiul Chișinău.

Pentru studiu au fost colectate circa 12 mii de rețete cu conținut de pulberi pentru copii, preparate în secțiile de producere ale CFU „Vasile Procopișin” a USMF „Nicolae Testemițanu”,

farmaciilor „Speranța” S.R.L., Nr. 280, Nr. 204, Nr. 409 „Agamede”, Farmaciei Centrale Nr. 2, farmaciei Spitalului de Copii „Em. Coțaga”, celei a Spitalului de Copii din or. Ialoveni, precum și solicitărilor Centrului de Chirurgie a Inimii a Spitalului Clinic Republican (SCR).

Din cele 12 mii de rețete luate în studiu ponderea prescripțiilor pentru substanțele medicamentoase este diferită. Astfel, ponderea covârșitoare în receptură (44%) o ocupă 3 substanțe medicamentoase, dintre care 20% sunt prescripții cu fenobarbital, 13% - cu captopril și 11% - cu spironolactonă (verospirom), urmate de cinarizină (6%) și cloropiramin (5%).

Din aceste prescripții cele mai frecvent solicitate sunt pulberile cu *captopril* în doze de 1 mg; 1,5 mg; 2 mg; 2,5 mg și 3mg, *spironolactonă* – de 1 mg; 6 mg și 12 mg, *fenobarbital* – 5 mg și 7,5 mg. Pentru calcularea necesarului preparării în stoc al acestor prescripții a fost efectuată analiza repetabilității rețetelor. Studiul a fost efectuat în dinamică, evidențiindu-se în primul (2010) și ultimul an de cercetare (2013). Astfel, pentru prescripțiile cu fenobarbital 5 mg repetabilitatea a crescut în acești 4 ani de la 11,7% până la 13%; pentru captopril 1mg de la 7,5% până la 8,8%; captopril 2 mg de la 6,9% până la 7,3%; captopril 3 mg de la 7% până la 7,7%; spironolactonă 6 mg de la 7% până la 8,5% și spironolactonă 12 mg de la 5,5% până la 6,55%.

Din acest fragment al cercetării se conturează concluzia privind necesitatea preparării în stoc a 6 prescripții magistrale: spironolactonă – 6 mg și 12 mg; fenobarbital – 5 mg și captopril – 1 mg, 2 mg și 3 mg.

## **2.2. Evaluarea biofarmaceutică a substanțelor medicamentoase selectate**

Parametrii principali structural-moleculari ai fenobarbitalului, spironolactonei și captoprilului: masa moleculară, aria suprafeței polare, numărul de donori și acceptori de protoni de hidrogen, flexibilitatea moleculei se încadrează în limitele regulii lui Lipinski, și nu ar prezenta probleme de absorbție în tractul gastro-intestinal. Folosind ecuația de calcul a procentului molar de forme ionizate [4] au fost efectuate calculele modificărilor raportului formelor ionizate și neionizate ale substanțelor medicamentoase în diferite segmente ale tractului gastrointestinal.

Atât în stomac (99,99%), cât și în duoden (96,2%) se află un procent destul de mare din forma neionizată a substanței active – fenobarbital, disponibil pentru absorbție, datorită lipofilității înalte care traversează ușor membrana lipidică. În intestin acest procent este mai mic (44,2%), dar suficient pentru o absorbție eficientă și rapidă. În sânge raportul acestor forme este de 1:1. Prezența a 50% din forma neionizată în sânge permite și o trecere eficientă prin bariera hematoencefalică.

Forma neionizată a spironolactonei se află în procent mai ridicat în stomac (99,99%) și în duoden (50,0%). Calculul pentru captopril, după grupele tiolice, a demonstrat că, în toate



segmentele tractului gastrointestinal, cât și în plasma sanguină, se găsesc un procent destul de mare al formelor neionizate disponibile pentru absorbție, datorită lipofilității înalte care traversează ușor membrana lipidică. Prezența a 99,6% din forma neionizată în sânge permite o traversare ușoară prin bariera hematoencefalică. Aceste rezultate demonstrează că, toate cele 3 substanțe medicamentoase, în segmentele tractului gastro-intestinal, se află într-un procent suficient de forme neionizate, asigurând o absorbție bună, fiind administrate pe cale orală sub formă de pulberi dozate.

### **2.3. Optimizarea formulării pulberilor dozate pentru copii cu spironolactonă, fenobarbital și captopril.**

Obiectivul principal al formulării conținutului capsulelor operculate constă în elaborarea unui amestec omogen cu o curgere liberă prin asigurarea unei granulometrie și a unei densități într-un domeniu îngust de valori pentru toate componentele amestecului. O problemă aparte de rezolvat este încorporarea cantităților mici de substanțe active. În acest caz, partea principală a amestecului o vor constitui diluanții. Lactoza, stearatul de magneziu și celuloza microcristalină sunt diluanții cei mai folosiți. Pentru o încorporare adecvată a acestor substanțe într-un amestec pulverulent, cu păstrarea ulterioară a proprietăților necesare unei condiționări exacte la mașinile de încapsulare, se cere să cunoaștem proprietățile fizice ale componentelor. Substanțele auxiliare folosite în studiu: *celuloză microcristalină* (Avicel PH<sup>®</sup> 101, Buckton & Scott Ltd.); *lactoză monohidrat* (Pharmatose<sup>®</sup> 110M, BASF); *stearat de magneziu* (Magnesium stearate, Barlocher GmbH). Particularitățile de curgere ale pulberilor au fost apreciate prin gradul de compresibilitate (%) al lui Carr; indicele Haussner și fluiditatea. Conform indicelui Carr, substanțele auxiliare studiate, posedă următoarele capacități de curgere: lactoza fină are o curgere bună (17,28%), iar celuloza microcristalină (21,89%) - curgere acceptabilă. Conform indicelui Haussner ambele pulberi posedă curgere ușoară, având valori de 1,21 și 1,28 respectiv.

Pentru optimizarea compoziției amestecului de substanțe auxiliare conform indicelui de fluiditate cel mai bun s-a folosit metoda de analiză regresională multiplă (ARM) de planificare a experiențelor, utilizând design-ul factorial  $3^2$  (DF).

Fluiditatea (g/s) pentru 9 serii (C<sub>1</sub> până la C<sub>9</sub>) reprezintă variații, de la 3,79 până la 8,56 g/s. Rezultatele obținute confirmă că valorile fluidității amestecului depind de variabilele independente selectate (tab.1). Coeficienții de estimare pentru fluiditate sunt prezentați în tabelul 2, iar rezultatele analizei variabilelor (ANOVA) - în tabelul 3. Realizând matricea planului multifactorial, folosind ecuația polinomială de ordinul 2 (model redus) s-a obținut ecuația regresiei liniare a procesului de optimizare pentru fluiditate (ec.1). S-a urmărit obținerea unei valori a fluidității cât mai mari posibile (Y).

$$Y = 12,422 - 0,526X_1 - 0,752X_2 + 0,028X_1X_2 + 0,018X_1^2 + 0,012X_2^2 \quad (1)$$

Tabelul 1. Designul factorial deplin  $3^2$

Codul loturilor	Nivelele variabile în loturile codificate		Fluiditatea g/s
	$X_1$ (mg)	$X_2$ (mg)	
C <sub>1</sub>	-1	-1	8,56±0,06
C <sub>2</sub>	-1	0	6,29±0,10
C <sub>3</sub>	-1	+1	4,20±0,07
C <sub>4</sub>	0	-1	7,27±0,08
C <sub>5</sub>	0	0	5,92±0,09
C <sub>6</sub>	0	+1	3,79±0,09
C <sub>7</sub>	+1	-1	6,96±0,08
C <sub>8</sub>	+1	0	5,56±0,09
C <sub>9</sub>	+1	+1	5,10±0,05
Codurile valorilor	$X_1$ (celuloză microcrist.,mg)	$X_2$ ( lactoză fină,mg)	Denumirea nivelurilor
-1	1	5	Nivelul de jos
0	6	9	Nivelul de bază
+1	11	14	Nivelul de sus

Tabelul 2. Sumarul rezultatelor analizei regresionale

Coeficienții de estimare pentru fluiditate						
Răspunsul	$b_0$	$b_1$	$b_2$	$b_{11}$	$b_{22}$	$b_{12}$
Model deplin	12,422	-0,526	-0,752	0,018	0,012	0,028
Model redus	11,149	-0,309	-0,525	-	-	0,028

Tabelul 3. Rezultatele ANOVA (Analysis of variance)

	DF	SS	MS	F	$R^2$
Regresia					
Model deplin	5	18,028	3,606	40,905	0,9855
Model redus	3	17,509	5,836	37,24	0,9572
Eroare					
Model deplin	3	0,2644	0,088		
Model redus	5	0,784	0,157		

Deoarece  $F=40,905$  (criteriul Fisher),  $p<0,01$ , iar  $r^2 = 0,9855$ , ecuația obținută descrie adecvat experiența (model deplin). Evaluarea statistică a rezultatelor confirmă că toți coeficienții sunt semnificativi și pot fi incluși în ecuație. O influență importantă asupra fluidității în direcția creșterii valorii ei o are lactoza monohidrat, posedând o valoare mai mare a coeficientului ( $b_1 = -0,752$ ). Conform acestei ecuații s-a obținut valoarea cea mai mare a fluidității egală cu 8,59 g/s (rezultat scontat). În calitate de lubrifiant este ales stearatul de magneziu în cantitate ce nu trebuie să depășească 1% din masa amestecului unei capsule.

Luând în considerație diferențe nesemnificative în cantitățile de substanțe medicamentoase pentru formularea capsulelor operculate cu spironolactonă și captopril au fost folosite datele de optimizare obținute pentru capsulele cu fenobarbital. Formulele acestor capsule sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4. Formulele capsulelor operculate cu fenobarbital, spironlactonă și captopril

Denumirea substanțelor auxiliare	Denumirea substanțelor medicamentoase și cantitățile în mg					
	Fenobarbital	Spironolactonă		Captopril		
	5,0	6,0	12,0	1,0	2,0	3,0
Celuloză microcristalină	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Lactoză fină	74,0	73,0	67,0	78,0	77,0	76,0
Stearat de magneziu	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

#### 2.4. Condiționarea pulberilor dozate în capsule operculate

Prepararea și condiționarea pulberilor în capsule operculate se efectuează în condiții aseptice cu pregătirea respectivă a spațiilor de producție, utilajului și personalului. Pentru prepararea amestecului de pulberi se folosește malaxorul model „Erweka”, condiționarea în capsule operculate se efectuează la dispozitivul model „Feton Fastlock Kit-200”, iar ambalarea capsulelor în blistere se face la dispozitivul model „Feton”. La prima etapă capsulele închise se toarnă pe placa superioară și se efectuează încărcarea și orientarea capsulelor, apoi deschiderea și înlăturarea capacelor.

Cantitatea de pulbere ce trebuie condiționată în capsule se așează deasupra și se aduce cu o spatulă în orificii prin nivelare. După umplerea completă (în prealabil se știe cu exactitate cât material este necesar pentru umplerea capsulelor) se coboară prin ușoară rotire placa mobilă la nivelul inferior, poziție în care capsulele se ridică în orificii suficient pentru a se putea pune capacele. După închidere, placa superioară se mai rotește și coboară la nivelul cel mai de jos, la care capsulele ies complet din orificii. Ambalarea în blistere se face cu dispozitivul din set. La ultima etapă blisterele sunt ambalate în cutii pliante de carton inscripționate.

### 3. EVALUAREA CALITĂȚII PULBERILOR DOZATE CU SPIRONOLACTONĂ, FENOBARBITAL ȘI CAPTOPRIL ÎN CAPSULE OPERCULATE

#### 3.1. Ajustarea metodelor analitice de evaluare a calității spironolactonei în capsule

Obiectivul acestui studiu este de a verifica veridicitatea aplicării metodelor analitice propuse, în scopul determinării calitative și cantitative a principiilor active și a impurităților, din pulberile dozate cu Spironolactonă 6 mg și 12 mg, capsule pentru copii, precum și de a demonstra că metodele propuse satisfac cerințelor de: specificitate, liniaritate și exactitate.

**Identificarea spironolactonei. Metoda spectrofotometrică.** Spectrul în diapazon ultraviolet (UV) în intervalul lungimilor de undă 220-250 nm prezintă un maxim de absorbție la lungimea de undă  $238 \pm 2$  nm, ceea ce demonstrează că metoda spectrofotometrică de determinare calitativă propusă corespunde cerințelor înaintate.

CSS: Spotul principal de pe cromatograma soluției probă corespunde după valoarea  $R_f$ , dimensiune și intensitatea culorii cu spotul principal de pe cromatograma soluției standard de

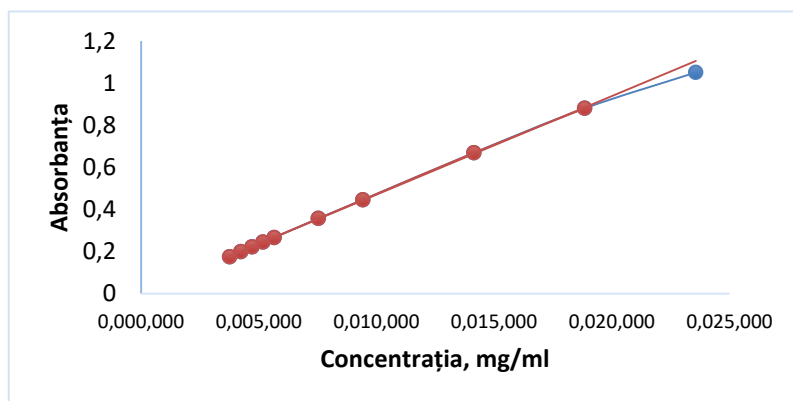
spironolactonă, ceea ce demonstrează că metoda CSS de identificare propusă, corespunde cerințelor înaintate.

3.1.2. *Identificarea impurităților înrudite chimic (canrenona). Cromatografia în strat subțire (CSS).* Pe cromatograma soluției probă, pe lângă spotul principal de spironolactonă, nu s-au depistat alte spoturi suplimentare, ce nu depășesc după dimensiune și intensitatea colorației spotul de pe cromatograma soluției standard de spironolactonă *c* (cel mult 1,0%). Suma de impurități nu depășesc după dimensiune și intensitatea colorației spotul din dreptul punctului *d* a soluției standard *B* de spironolactonă (cel mult 2,0%). Metoda cromatografică pe strat subțire propusă pentru identificarea și calculul impurităților înrudite chimic a spironolactonei s-a dovedit a fi o metodă simplă, rapidă și ușor de interpretat, ceea ce satisface în totalitate cerințelor înaintate.

#### **Dozarea spironolactonei.**

*Spectrofotometrie în UV.* Spectrul de absorbție a spironolactonei prezintă un maxim la lungimea de undă  $238 \pm 2$  nm. Această valoare a fost aleasă în calitate de lungime de undă analitică.

Înainte de efectuarea dozării substanței active din formele medicamentoase, au fost determinate intervalele de concentrații/liniaritate ale spironolactonei în care se observă respectarea legii fundamentale de absorbție. După care s-a determinat și liniaritatea metodei supuse testării, din soluția stoc de spironolactonă au fost preparate 9 diluții cu o anumită concentrație la care s-a măsurat absorbanta.



Intervalul de liniaritate (fig.1) s-a determinat pe intervalul de concentrații 0,00379 – 0,02367 mg/ml, din rezultatele obținute se observă că metoda propusă își păstrează liniaritatea pe intervalul de concentrații al soluțiilor 0,00379 – 0,01893 mg/ml.

Fig. 1. Graficul intervalului de liniaritate pentru *spironolactonă*

Pentru a demonstra că excipienții probei reale nu influențează determinarea concentrației de spironolactonă, a fost studiată exactitatea pe domeniul de concentrații care reproduce domeniul valoric utilizat în metoda analitică propusă 0,003850 – 0,005779 mg/ml; de asemenea, la evaluarea exactității s-a luat în considerare și matricea de excipienți.

Se calculează randamentul de regăsire *R* pentru fiecare soluție de exactitate utilizând relația:

$$R (\%) = C_{\text{exp.}}/C_{\text{teor.}}*100 \quad (2)$$

Se exprimă procentual raportul între cantitatea de analit  $C_{\text{exp.}}$  determinată în baza relației

precedente și valoarea nominală (teoretică). La valorile regăsirii se calculează valoarea medie ( $\bar{X}$ ), abaterea standard (SD) și abaterea relativă standard (RSD). Evaluarea statistică este prezentată în tabelul 5.

Tabelul 5. Rezultate și calcule statistice - exactitatea metodei spectrofotometrice de dozare

Numărul soluției exactitate	Concentrația teoretică, mg/ml	Absorbanța	Concentrația practică, mg/ml	Valoarea regăsirii	Evaluare statistică
Ecuația dreptei: $y = 48,402x - 0,0071$					
1	0,003850	0,1789	0,003843	99,81	$S = 0,27$ $S^2 = 0,07, S_x = 0,12$ $RSD, \% = 0,27, \Delta X = 0,33$ $\bar{X} = (100,06 \pm 0,33) \%$ $\varepsilon, \% = 0,33$
2	0,004331	0,2034	0,004349	100,42	
3	0,004812	0,2253	0,004801	99,78	
4	0,005293	0,2496	0,005303	100,20	
5	0,005774	0,2726	0,005779	100,08	
1'	0,003850	0,1798	0,003855	100,14	$S = 0,30$ $S^2 = 0,09, S_x = 0,13$ $RSD, \% = 0,30, \Delta X = 0,37$ $\bar{X} = (100 \pm 0,37) \%$ $\varepsilon, \% = 0,37$
2'	0,004331	0,2025	0,004324	99,84	
3'	0,004812	0,2265	0,004820	100,16	
4'	0,005293	0,2482	0,005268	99,53	
5'	0,005774	0,2734	0,005788	100,25	

Rezultatele obținute se încadrează în limitele de acceptabilitate cerute de documentele de referință,  $R = 98,0 - 102,0 \%$ .

În urma evaluării experimentale a metodei spectrofotometrice de determinare cantitativă a spironolactonei în probe experimentale, se observă că metoda propusă este reproductivă, deoarece abaterea standard relativă a șirului de rezultate nu depășește valoarea maximă de 2,0%, în cazul dozei de 6 mg fiind 1,13 %, în cazul dozei de 12 mg fiind 0,82 %. La fel se demonstrează că procesul tehnologic de fabricare a capsulelor este stabil și rezultatele analitice se încadrează în limitele înaintate de specificațiile de referință.

### 3.2. Ajustarea metodelor analitice de evaluare a calității fenobarbitalului în capsule

Obiectivul este de a demonstra veridicitatea aplicării metodelor analitice propuse, în scopul determinării calitative și cantitative a principiului activ și a impurităților din forma medicamentoasă *Fenobarbital 5 mg, capsule pentru copii*, precum și de a demonstra că metodele propuse satisfac cerințele de specificitate, liniaritate și exactitate.

**Identificarea fenobarbitalului.** Pentru fenobarbital este caracteristică tautomeria lactim-lactamică, ceea ce permite de a avea două tipuri de derivați în forme acidă (lactamică) și de sare (lactimică). Prezența grupărilor NH-acide fac posibile reacțiile cu sărurile metalelor grele ( $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ). În rezultatul interacțiunii cu soluție de nitrat de cobalt se obține o colorație albastru violet, iar cu sulfatul de cupru, fenobarbitalul formează un precipitat de culoare liliachie deschisă, care nu se schimbă la păstrare, însă cu soluția de nitrat de argint se obține precipitat de culoare albă. *Spectrofotometria în UV. (Ph. Eur. 2.2.25)*. Spectrul în UV al soluției preparate în

compartimentul „Dizolvare”, în intervalul lungimilor de undă 220-280 nm prezintă un maxim de absorbție la lungimea de undă  $240 \pm 2$  nm.

**Identificarea impurităților. Metoda HPLC.** Au fost preparate soluțiile probă și de referință cu conținut de impurități specifice (A și B) pentru fenobarbital. Se injectează separat câte 20  $\mu$ l soluție probă, 20  $\mu$ l soluție de referință (A) și (B), preventiv filtrate prin filtru cu membrană 0,45  $\mu$ m, în cromatograful lichid de înaltă performanță înzestrat cu detector spectrofotometric, obținând cel puțin 5 cromatograme în următoarele condiții: faza staționară – coloana cromatografică cu dimensiunile 250 cm x 4,6 mm umplută cu sorbentul octadecilsilan pentru cromatografie (C18) cu dimensiunile particulelor 5 $\mu$ m; faza mobilă; soluție tampon acetat pH 4,5; metanol R (60:40); debitul fazei mobile – 1,0 ml/min; detecția la lungimea de undă – 254 nm; volumul probei injectate – 20  $\mu$ l; timpul de executare – 2,1 ore față de timpul de retenție a fenobarbitalului. Conform cerințelor Ph. Eur., impuritatea A: (5RS)-5-Ethyl-2,6-diimino-5-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyrimidin -4(3H)-one nu trebuie să depășească 0,15%; impuritatea B: (5RS)-5-Ethyl-6-diimino-5-phenyl-5,6-dihydropyrimidin-2,4-(1H,3H)-dione – maxim 0,15%; impurități necunoscute: individual, maxim 0,10%; total impurități: maxim 0,2%. Pe cromatograma soluției probă nu au fost depistate picuri, ariile căror ar depăși limitele admise de farmacopee.

**Dozarea fenobarbitalului.** Pentru dozarea fenobarbitalului din componența capsulelor s-a folosit spectrofotometria de absorbție în UV. Spectrul de absorbție a fenobarbitalului în soluție bazică (tampon borat cu pH-ul ajustat la valoarea 10) prezintă 2 maxime de absorbție - la  $205 \pm 2$ nm și  $240 \pm 2$ nm. Având în vedere că în jurul valorii de 200 nm absorb lumina mai multe substanțe, a fost selectată lungimea de undă analitică  $\lambda = 240$  nm. A fost construit graficul dependenței absorbției fenobarbitalului de concentrația lui din care reiese că linearitatea se observă în intervalul concentrațiilor 0,0041-0,0205 mg/ml (fig.2).

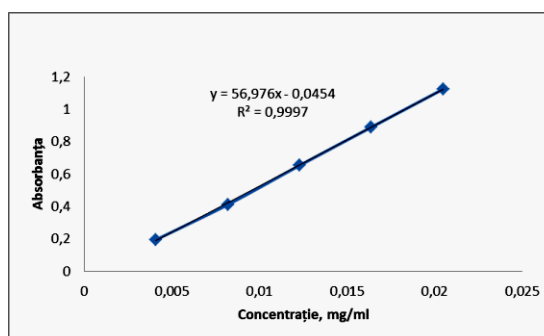


Fig. 2. Grafic de etalonare pentru soluțiile standard de fenobarbital

Pentru a demonstra că excipienții probei reale nu influențează determinarea concentrației de fenobarbital, a fost studiată exactitatea metodei supuse verificării. Pentru a conferi mai multă consistență procedurii, exactitatea s-a apreciat pe domeniu de concentrații, care reproduc domeniul valoric utilizat în metoda analitică propusă (tab. 6).

A fost preparată soluția probă (placebo). Soluția conține amestecul reconstituit de excipienți utilizați în formularea capsulelor (lactoză monohidrat (74,0); celuloză microcristalină (20,0); stearat de magneziu (1,0)). Au fost preparate 5 probe de soluții cu o concentrație exactă.

S-a calculat randamentul de regăsire R pentru fiecare soluție de exactitate utilizând relația 2.

Tabelul 6. Rezultatele evaluării statistice a exactității metodei spectrofotometrice de dozare a fenobarbitalului

Numărul soluției exactitate	Concentrația teoretică, mg/ml	Absorbanța	Concentrația practică, mg/ml	Valoarea regăsirii	Evaluare statistică
Ecuția dreptei: $y = 56,976x - 0,0454$					
1	0,00816	0,4201	0,008170	100,12	$S = 0,22$ ; $S^2 = 0,05$ $S_x = 0,1$ ; RSD, % = 0,22 $\Delta X = 0,27$ ; $X = (99,98 \pm 0,27) \%$ $\varepsilon, \% = 0,27$
2	0,00918	0,4798	0,009218	100,41	
3	0,01020	0,5336	0,010162	99,63	
4	0,01122	0,5895	0,011143	99,32	
5	0,01224	0,6548	0,012289	100,40	

În baza datelor obținute a fost ajustată metoda spectrofotometrică de dozare a fenobarbitalului în capsule. Metoda este exactă și reproductivă. Eroarea nu depășește  $\pm 1,84\%$ .

### 3.3. Ajustarea metodelor analitice de evaluare a calității captoprilului în capsule

Obiectivul este de a demonstra veridicitatea aplicării metodelor analitice propuse, în scopul determinării calitative și cantitative a captoprilului în capsule, precum și de a demonstra că metodele propuse satisfac cerințelor de specificitate, liniaritate și exactitate.

**Identificarea captoprilului. Metoda HPLC.** Pe cromatograma soluției probă, obținută în compartimentul „Dozare”, timpul de retenție al picului de captopril trebuie să corespundă cu timpul de retenție al picului de captopril de pe cromatograma soluției standard de captopril. Prepararea soluției probă, soluției standard de captopril precum și condițiile cromatografice s-au îndeplinit în conformitate cu cerințele prezentate în compartimentul "Dozare". În figura 3 sunt prezentate rezultatele identificării captoprilului în capsule.

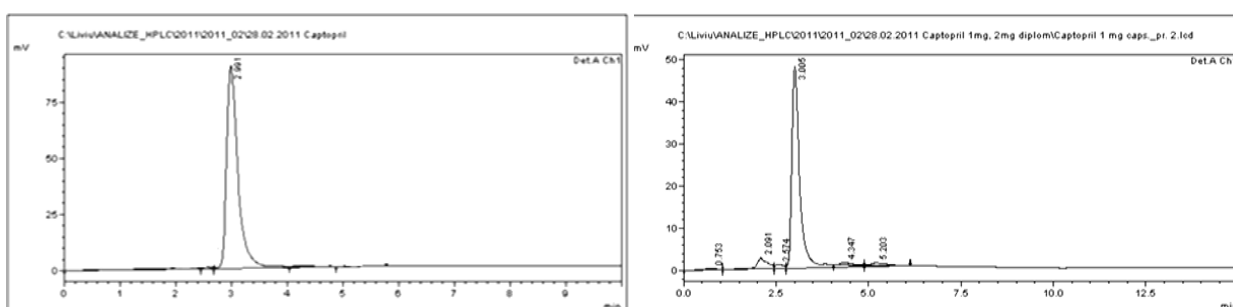


Fig. 3. Cromatograma HPLC a soluției standard de captopril (A) și soluției probă (B).

**Identificarea impurităților înrudite chimic (Disulfura de captopril).** 20  $\mu$ l de soluție probă și 20  $\mu$ l de soluție de referință 1, preparată în compartimentul ”Dozare” preventiv filtrate prin filtru cu membrană 0,45  $\mu$ m, se injectează consecutiv în cromatograful de lichide de performanță înaltă înzestrat cu detector spectrofotometric, obținând cel puțin 5 cromatograme pentru fiecare soluție. Condițiile de cromatografiere, prepararea probelor și a soluțiilor de

referință sunt descrise în compartimentul "Dozare". Limite - cel mult 3%. Pe cromatograma soluției probă aria picului corespunzător pentru disulfura de captopril nu trebuie să depășească aria picului principal de pe cromatograma soluției de referință 1. În figura 4 este prezentat rezultatul determinării eficienței sistemului cromatografic. Din cromatograma obținută se observă că sistemul cromatografic se consideră eficient, deoarece în cromatograma obținută cu soluția de referință 2, factorul de rezoluție între picurile de captopril și disulfură de captopril este mai mare de 2, talere teoretice pentru picul cu captopril este mai mare de 1500 și devierile relative RSD pentru picul cu captopril sunt mai mult de 2 %.

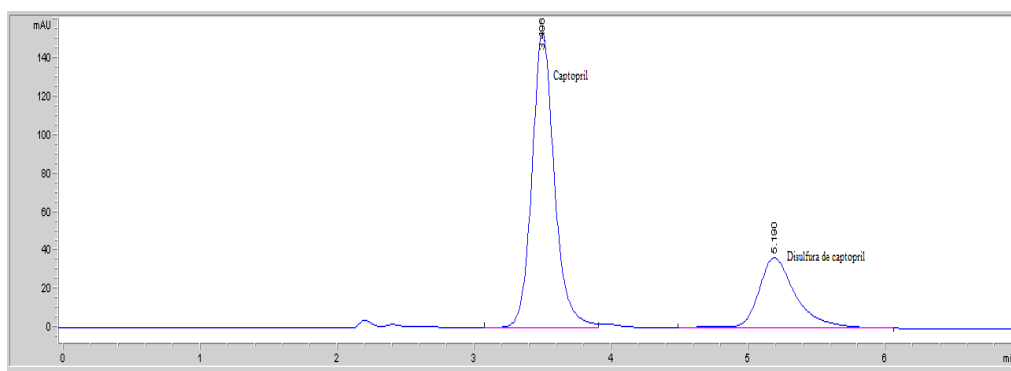


Fig. 4. Cromatograma HPLC a soluției standard de captopril și disulfură de captopril

**Dozarea captoprilului. Metoda HPLC.** Asigurarea eficacității utilizării metodei HPLC a fost demonstrată prin testul de liniaritate. Pentru a defini un domeniu analitic de concentrație, care să fie direct proporțional cu semnalul analitic (suprafața și înălțimea picurilor) s-a realizat diluția în serie a soluției standard stoc A (60  $\mu\text{g/ml}$ ). Pentru captopril liniaritatea a fost evaluată prin examinarea graficului semnalelor analitice în funcție de concentrația substanței.

În baza rezultatelor empirice tabelate a fost calculată ecuația regresiei liniare exprimată prin relația  $Y=2E+07x-93464$ , fiind utilizat algoritmul Metra Potential Method (MPM). Pentru stabilirea liniarității, au fost utilizate cel puțin 5 concentrații (0,04–0,2 mg/ml) diferite de soluții standard de captopril, astfel rezultatele obținute demonstrează că liniaritatea este corectă și se respectă în intervalul de concentrație în care s-a lucrat (figura 5). Testul de liniaritate a fost calificat prin coeficientul de corelație  $r^2=0,9951$ ; interceptul  $y= 2E+07x$ ; panta  $b= -93464$ .

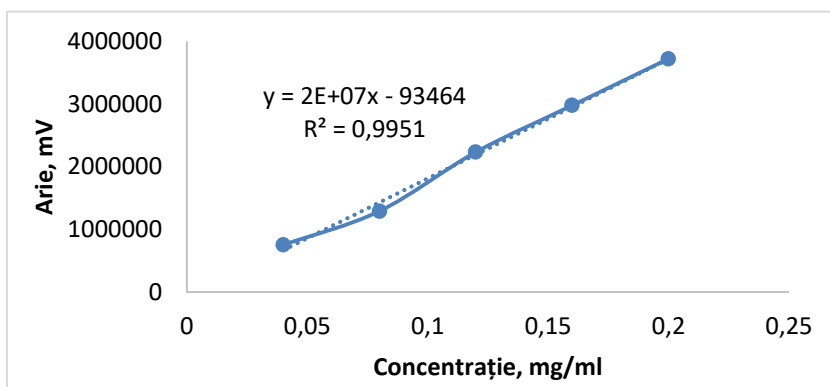


Fig. 5. Graficul de etalonare a captoprilului prin metoda HPLC



În baza datelor obținute a fost elaborată metoda HPLC de dozare a captoprilului în capsule. 20 µl de soluție probă și 20 µl soluție standard de captopril, preventiv filtrate prin filtru cu membrană 0,45 µm, se injectează consecutiv în cromatograful cu lichide de înaltă performanță, obținând cel puțin 5 cromatograme pentru fiecare soluție în următoarele condiții: faza staționară – coloana cromatografică cu dimensiunile 150 x 4,0 mm umplută cu sorbentul octadecilsilan pentru cromatografie R (C18) cu dimensiunile particulelor 5 µm; faza mobilă – amestec din acid fosforic 0,1% - metanol R (57:43); debitul fazei mobile – 1,0 ml/min; detecția la lungimea de undă – 220 nm; temperatura coloanei – 40°C. Datele obținute pentru fiecare doză de captopril sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7. Rezultatele evaluării statistice a dozării captoprilului în capsule cu metoda HPLC

Conținutul teoretic al captoprilului într-o capsulă, g	S-a determinat, g	Conținutul teoretic al captoprilului într-o capsulă, g	S-a determinat, g	Conținutul teoretic al captoprilului într-o capsulă, g	S-a determinat, g
0,001000	0,001037	0,002000	0,002014	0,003000	0,003008
0,001000	0,001019	0,002000	0,002000	0,003000	0,002999
0,001000	0,000988	0,002000	0,001999	0,003000	0,003001
0,001000	0,001029	0,002000	0,001989	0,003000	0,003008
0,001000	0,001003	0,002000	0,002012	0,003000	0,002998
X = 0,001015 S=0,00002 Sx=0,000008 RSD%= 1,64 Δ = 0,00002 ε% = 2,22 X, mg = 0,001015±0,00002		X = 0,002003 S=0,00001 Sx=0,000004 RSD%= 0,795 Δ = 0,00001 ε% = 0,58 X, mg = 0,002003±0,00001		X = 0,003003 S=0,000005 Sx=0,000002 RSD%= 0,546 Δ = 0,00001 ε% = 0,18 X, mg = 0,003003±0,00001	

Rezultatele se încadrează în limitele admise de farmacopeie ( $\pm 10\%$ ).

#### 4. STANDARDIZAREA ȘI STABILIREA TERMENULUI DE VALABILITATE A PULBERILOR DOZATE CU SPIRONOLACTONĂ, FENOBARBITAL ȘI CAPTOPRIL ÎN CAPSULE OPERCULATE

##### 4.1. Standardizarea spironolactonei în capsule

Pentru pulberile dozate de spironolactonă în capsule au fost determinați următorii parametri de standardizare: masa medie și abaterile de la masa medie; timpul de dezagregare; omogenitatea dozării și testul dizolvării.

*Determinarea masei medii a capsulelor cu spironolactonă.* Se efectuează conform prevederilor FR ed. X. Datele din tabelul 8 demonstrează că, devierile de la masa medie a 20 de capsule se includ, în limitele admise de  $\pm 10\%$  (FR ed. X).

Tabelul 8. Masa medie a capsulelor cu spironolactonă

Doza, 6 mg		Doza, 12 mg	
Capsula intactă, g	Conținutul capsulei, g	Capsula intactă, g	Conținutul capsulei, g
$m_{med} = 0,1421$	$m_{med} = 0,1017$	$m_{med} = 0,1419$	$m_{med} = 0,1019$
$X(-) = -8,0\%$	$X(-) = -4,9\%$	$X(-) = -2,2\%$	$X(-) = -3,0\%$
$X(+) = 5,5\%$	$X(+) = 3,1\%$	$X(+) = 2,6\%$	$X(+) = 3,6\%$
$S = 0,003$	$S = 0,002$	$S = 0,002$	$S = 0,002$
$RSD = 2,72$	$RSD = 2,35$	$RSD = 1,43$	$RSD = 2,0$

*Omogenitatea dozării.* Pentru determinare se folosesc 10 capsule, cărora li se determină în prealabil masa conținutului. Dozarea spironolactonei din componența fiecărei capsule se efectuează prin metoda spectrofotometrică în UV. Rezultatele determinărilor sunt reprezentate în tabelul 9.

Tabelul 9. Omogenitatea dozării spironolactonei în capsule

Numărul capsulei	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Spironolactona de 6 mg										
Conținutul Spironolactonei în capsulă, mg	5,83	5,70	5,77	5,87	5,44	6,00	5,80	5,90	5,67	5,72
Minim: 5,44 mg Maxim: 6,00 mg $X(-) = 5,72\%$ $X(+) = 3,99\%$					n=10 $X_m, mg = 5,77$ $S = 0,15$ $S^2 = 0,02$ $S_x = 0,05$	RSD, % = 2,65 $t(95, 9) = 2,262$ $\delta, mg = 0,11$ $X, mg = 5,77 \pm 0,11$ $\epsilon, \% = 1,90$				
Spironolactona de 12 mg										
Conținutul Spironolactonei în capsulă, mg	11,70	11,88	11,90	11,63	11,80	11,67	11,72	11,87	12,00	11,80
Minim: 11,63 mg Maxim: 12,00 mg $X(-) = 1,42\%$ $X(+) = 1,72\%$					n=10 $X_m, mg = 11,80$ $S = 0,12$ $S^2 = 0,01$ $S_x = 0,04$	RSD, % = 0,99 $t(95, 9) = 2,262$ $\delta, mg = 0,08$ $X, mg = 11,80 \pm 0,08$ $\epsilon, \% = 0,71$				

Datele prezentate demonstrează faptul, că conținutul de spironolactonă în fiecare capsulă, se află în limitele 5,4 - 6,6 mg, pentru doza de 6 mg și 10,8 - 13,2 mg pentru doza de 12 mg, deci se include în limitele admise de FR ed.  $X (\pm 10\%)$ .

*Testul de dizolvare.* Determinarea s-a efectuat conform Ph.Eur, utilizând aparatul tip I „Coșul rotitor”. Mediul de dizolvare – soluția de 1% laurilsulfat de sodiu în acid clorhidric 0,1 M, volumul mediului de dizolvare – 500 ml, viteza de rotație a coșului – 100 rot/min., durata dizolvării – 45 min. Dozarea spironolactonei în mediul de dizolvare s-a efectuat spectrofotometric la lungimea de undă 238 nm. Rezultatele determinărilor au demonstrat că dizolvarea spironolactonei din capsule după 45 min. pentru ambele doze (6 mg și 12 mg) este de 95,8% ceea ce corespunde la cerințele farmaceutice, nu mai puțin de 75%.

*Timpul de dezagregare.* Determinarea se efectuează cu ajutorul dispozitivului „coșul oscilant”, prevăzut de Ph. Eur. Timpul de dezagregare a capsulelor cu conținut de 6 mg de spironolactonă este de  $7,07 \pm 0,47$  min., cu conținut de 12 mg este de  $6,50 \pm 0,50$  min. și se încadrează în limitele farmaceutice – nu mai mult de 30 min. (FR ed. X).

#### **4.2. Studiul stabilității și determinarea termenului de valabilitate a spironolactonei în capsule**

Stabilitatea spironolactonei în capsule a fost determinată experimental în timp real la 3 serii de produs (temperatura  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , umiditatea relativă,  $60\% \pm 5\%$ , la loc ferit de lumină) și condiții accelerate de păstrare ( $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  și  $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  umiditatea relativă  $65 \pm 5\%$ ). S-au determinat indici de calitate: aspectul, identificarea, dozarea, uniformitatea masei, testul de dezagregare, testul de dizolvare, impurități înrudite chimic. Pe perioada testării preparatului timp de 12 luni, s-au păstrat proprietățile fizico-chimice și corespund cerințelor atribuite calității în conformitate cu DAN. Studiile de stabilitate continuă. La păstrarea în condiții accelerate se observă că micșorarea cu 10% a conținutului de spironolactonă în capsule la păstrarea la  $40^{\circ}\text{C}$  are loc peste 230 zile iar la  $60^{\circ}\text{C}$  peste 60 zile. Folosind valorile energiei de activare, a fost calculată constanta vitezei de degradare la  $25^{\circ}\text{C}$  după ecuația lui Arrhenius, în baza constantelor vitezei de degradare la temperaturi ridicate. Aceste valori au fost folosite la calcularea termenului de valabilitate a capsulelor studiate la temperatura de  $25^{\circ}\text{C}$ . Termenul de valabilitate pentru seriile cercetate este de 1 an pentru spironolactonă 6 mg și 1,5 ani pentru spironolactonă 12 mg.

#### **4.3. Standardizarea fenobarbitalului în capsule.**

Pentru capsule cu fenobarbital au fost propuse metodele de standardizare folosite pentru capsule cu spironolactonă (vezi 4.1).

*Determinarea masei medii.* Rezultatele demonstrează că devierile de la masa medie a 20 de capsule se includ în limitele de  $\pm 4,85\%$ , și deci, în limitele admise de FR. ed. X.

*Determinarea omogenității dozării.* Dozarea fenobarbitalului din componența fiecărei capsule se efectuează prin metoda spectrofotometrică UV (lungimea de undă 240 nm). Cantitatea de fenobarbital în fiecare capsulă se află în limitele  $0,00467 - 0,0050$  g, ceea ce reprezintă o deviere  $\pm 6,6\%$  de la conținutul declarat de substanță activă pe capsulă și deci se include în limitele admise de FR. ed. X ( $\pm 10\%$ ).

*Testul dizolvării.* Determinarea se efectuează conform Ph.Eur, utilizând aparatul tip I “Coșul rotitor”. Mediul de dizolvare – soluție tampon borat cu pH-ul ajustat la valoarea 10; volumul mediului de dizolvare – 500 ml, viteza de rotație a coșului – 100 rot/min., durata dizolvării – 45 min. Cantitatea de fenobarbital dizolvată este 93 %, ceea ce corespunde cerințelor farmaceutice, nu mai puțin de 75%.

*Timpul de dezagregare.* Determinarea s-a efectuat cu ajutorul dispozitivului „coș

oscilant”. Timpul de dezagregare al capsulelor este de  $10,23 \pm 1,39$  min. și se încadrează în limitele farmaceutice admise, până la 30 min. (FR ed. X).

#### 4.4. Studiul stabilității și determinarea termenului de valabilitate a fenobarbitalului în capsule

Metoda este descrisă la compartimentul 4.1. Constantele vitezei reacțiilor de degradare și energia de activare sunt prezentate în tabelul 10.

Tabelul 10. Constantele vitezei reacțiilor de degradare,  $s^{-1}$

Seriile	Temperatura termostatării		Energia de activare	Termen de valabilitate (ani)
	40°C	60°C	(40-60°C), kJ	la +25°C
1100	0,000617	0,002176	52,28	2,39
2100	0,000495	0,001513	53,09	1,92
3100	0,000574	0,001877	51,86	2,17

Se observă că, termenul de valabilitate pentru seriile cercetate este de 2 ani. Termenul de valabilitate pentru fenobarbital în capsule preparat în condiții de farmacie în serii mici se recomandă 1 an.

#### 4.5. Standardizarea captoprilului în capsule

Pentru capsule cu captopril au fost propuse metodele de standardizare folosite pentru capsule cu spironolactonă (descrise în compartimentul 4.1).

*Determinarea masei medii.* Rezultatele demonstrează că, devierile de la masa medie a 20 de capsule se includ în limitele de  $\pm 2,4\%$  și deci, se includ în limitele admise de FR ed. X.

*Timpul de dezagregare.* Timpul de dezagregare pentru capsule cu conținut de 1 mg; 2 mg și 3 mg este respectiv de 5,45; 6,14 și 5,13 min.

*Omogenitatea dozării.* Dozarea captoprilului din componența fiecărei capsule se efectuează prin metoda HPLC. Cantitatea de captopril este de  $0,99 \pm 0,02$  mg pentru doza de 1 mg,  $2,01 \pm 0,05$  mg pentru doza de 2 mg și  $3,00 \pm 0,01$  mg pentru doza de 3 mg, în recalcul la masa medie a unei capsule. Rezultatele confirmă că abaterile se includ în valorile farmaceutice admise ( $\pm 10\%$ ).

*Testul dizolvării.* Viteza de dizolvare a captoprilului a fost determinată cu metoda descrisă în subcapitolul 4.1. Condiții de lucru: mediul de dizolvare – soluție acid clorhidric 0,01M; volumul mediului de dizolvare – 250 ml; viteza de rotație a coșului – 100 rot./min.; timpul dizolvării – 45 min.; temperatura –  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Rezultatele determinărilor au demonstrat că dizolvarea captoprilului din capsule după 45 min. pentru doza de 1 mg este 89,71%, pentru doza de 2 mg este de 89,12% și 91,68% pentru doza de 3 mg ceea ce corespunde cerințelor farmaceutice, nu mai puțin de 75%.

**Studiul stabilității și determinarea termenului de valabilitate a captoprilului în capsule.** Metoda determinării stabilității și a termenului de valabilitate este descrisă în subcapitolul 4.1. Pentru evaluarea gradului reacției de degradare a captoprilului în capsule prin metoda HPLC s-a determinat conținutul de substanță activă în probe, care au fost supuse termostatării la 40°C și 60°C (tab.11).

Tabelul 11. Constantele vitezei reacțiilor de degradare a captoprilului, s<sup>-1</sup>

Seriile	Doza, 1 mg		Doza, 2 mg		Doza, 3 mg	
	Temperatura termostatării					
	40°C	60°C	40°C	60°C	40°C	60°C
1100	0,00053	0,00178	0,00049	0,00166	0,00038	0,00127
2100	0,00051	0,00172	0,00054	0,00171	0,00042	0,00150
3100	0,00052	0,00176	0,00053	0,00170	0,00037	0,00134

Folosind valorile energiei de activare, a fost calculată constanta vitezei de degradare la 25°C după ecuația lui Arrhenius, în baza constantelor vitezei de degradare la temperaturi ridicate (tab.12). Aceste valori au fost folosite la calcularea termenului de valabilitate a captoprilului în capsule la temperatura de 25°C (tab.13)

Tabelul 12. Valorile energiei de activare 40°C, 60°C.

Captopril capsule	1 mg	2 mg	3 mg
Seriile	Energia de activare, kJ/mol	Energia de activare, kJ/mol	Energia de activare kJ/mol
1100	52,46	52,71	51,94
2100	52,90	49,99	55,21
3100	52,46	50,12	56,25

Tabelul 13. Termenul de valabilitate a captoprilului în capsule

Captopril capsule	1 mg		2 mg		3 mg	
	k <sub>25 °C</sub>	τ, ani	k <sub>25 °C</sub>	τ, ani	k <sub>25 °C</sub>	τ, ani
1100	0,000189	1,38	0,000175	1,73	0,000140	2,13
2100	0,000160	1,65	0,000205	1,74	0,000142	2,09
3100	0,000189	1,52	0,000203	1,67	0,000122	2,14
	τ <sub>mediu</sub> , ani	1,47	τ <sub>mediu</sub> , ani	1,71	τ <sub>mediu</sub> , ani	2,12

Termenul de valabilitate este de 1,47 ani (1 mg); 1,71 ani (2 mg) și 2,12 ani (3 mg).

Termenul de valabilitate pentru captopril în capsule preparat în condiții de farmacie în serii mici se recomandă 12 luni.

## CONCLUZII GENERALE

1. Studiul recepturii (12 mii de rețete) cu conținut de pulberi pentru copii, preparate în secțiile de producere a 8 farmacii din municipiul Chișinău, a evidențiat 21 de prescripții ale substanțelor medicamentoase cel mai frecvent întâlnite, dintre care ponderea cea mai mare în receptură (44%) constituie 3 substanțe medicamentoase: 20% sunt prescripții cu fenobarbital, 13% – cu captopril și 11% – cu spironolactonă.
2. Studiul repetabilității rețetelor cu pulberi cel mai frecvent întâlnite în perioada anilor 2010-2013 a demonstrat o creștere pentru prescripțiile cu fenobarbital 5 mg, de la 11,7% până la 13%; pentru captopril 1 mg – de la 7,3% până la 8,8%; captopril 2 mg – de la 6,9% până la 7,3%; captopril 3 mg – de la 7% până la 7,7%; spironolactonă 6 mg – de la 7% până la 8,5% și spironolactonă 12 mg - de la 5,5% până la 6,5%. Rezultatele au servit ca argument în selectarea obiectului de studiu.
3. Rezultatele optimizării compoziției capsulelor în baza designului factorial complet  $3^2$ , au relevat raportul optimal al cantităților de celuloză microcristalină și lactoză monohidrat, care a permis obținerea valorii scontate (8,59 g/s) a fluidității amestecului de pulberi. Formulele pulberilor cu spironolactonă, fenobarbital și captopril în capsule operculate, pentru toate dozele, conțin câte 20 mg de celuloză microcristalină, 1 mg de stearat de magneziu și lactoză monohidrat – până la 100 mg.
4. Investigațiile au pus în evidență specificitatea metodei spectrofotometrice ( $\lambda_{\max}=238\pm 2$  nm) și cromatografiei în strat subțire, pentru identificarea spironolactonei și a impurităților înrudite chimic. Metoda de dozare spectrofotometrică a spironolactonei este caracterizată prin liniaritate în diapazonul concentrațiilor cercetate (0,00379 – 0,01893 mg/ml), exactitate, iar valoarea regăsirii în probele experimentale se încadrează în limitele de acceptabilitate, specificate în documentele de referință - 98,0 – 102,0 %.
5. În rezultatul experiențelor, pentru identificarea fenobarbitalului, a impurităților înrudite chimic și la dozarea în capsule, este argumentată metoda spectrofotometrică ( $\lambda_{\max}=240\pm 2$  nm), fiind o metodă exactă, reproductivă, eroarea determinării nu depășește  $\pm 1,84\%$ .
6. Tehnica de lucru, elaborată în vederea dozării captoprilului în capsule, cu aplicarea metodei HPLC, este specifică, posedă liniaritate ce se respectă în intervalul concentrațiilor de 0,04-0,2 mg/ml ( $r^2=0,9951$ ). Metoda HPLC de dozare a captoprilului din probe experimentale s-a dovedit a fi exactă și a demonstrat o regăsiră a substanței active în limitele farmaceutice de acceptabilitate ( $\pm 10\%$ ).

7. Parametrii de standardizare a pulberilor dozate cu spironolactonă, fenobarbital și captopril în capsule operculate: masa medie și abaterile de la masa medie, omogenitatea dozării, testul de dizolvare și timpul de dezagregare se includ în limitele admise de FR ed. X.
8. Testele de stabilitate a capsulelor cu spironolactonă, fenobarbital, captopril efectuate atât în timp real la temperatura de  $+25^{\circ}\text{C}$  și umiditatea relativă  $60\pm 5\%$ , cât și în condiții de degradare accelerată la temperaturii de  $+40^{\circ}\text{C}$  și  $+60^{\circ}\text{C}$  și umiditatea relativă respectiv de  $65\pm 5\%$  și  $70\pm 5\%$  au permis stabilirea termenului de valabilitate pentru capsulele cu spironolactonă, fenobarbital și captopril de 12 luni.

**Soluționarea problemei științifice prin** evidențierea prescripțiilor cu pulberi pentru copii cel mai frecvent întâlnite în practica pediatrică, formularea compoziției pulberilor dozate cu spironolactonă, fenobarbital și captopril pentru copii cu implementarea tehnologiei pulberilor dozate condiționate în capsule și producerea lor în serii mici, în condiții de farmacie a fost realizată conform scopului și obiectivelor acestui studiu, fapt ce a permis formularea următoarelor **recomandări**:

1. Studiul recepturii pediatrice cu scopul evidențierii celor mai des prescrise medicamente în vederea elaborării formelor farmaceutice adecvate pentru copii în dozele corespunzătoare vârstei.
2. Introducerea în producere în condiții de farmacie a pulberilor în capsule operculate pentru copii în serii mici, în condiții aseptice, cu folosirea dispozitivelor manuale sau semiautomate de condiționare și ambalare.
3. Utilizarea metodelor de identificare și dozare a *spironolactonei*, *fenobarbitalului* și *captoprilului* descrise în teză în activitatea LCCM al AMDM a MS.
4. Aplicarea rezultatelor experimentale și aspectelor metodologice obținute și expuse în teză în instruirea studenților în cadrul disciplinei Tehnologie farmaceutică magistrală și a cursanților-farmacisti în cadrul perfecționării tematice la ciclul „Actualități în tehnologia farmaceutică”.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Boiculese L.V., Dimitriu G., Moscalu M. Elemente de analiză biostatistică: analiza statistică a datelor biologice. Iași: PIM, 2007, 236 p.
2. Bojița M., Roman L., Săndulescu R., și al. Analiza și controlul medicamentelor. Metode instrumentale în analiza și controlul medicamentelor. Cluj-Napoca. Ed. Intelcredo. Deva, 2003, 768 p.
3. Diug E., Guranda D., Polișciuc T., Solonari R. Tehnologie farmaceutică extemporală (Compendiu). Ed. Universul, Chișinău, 2013, 160 p.
4. Farmacopeea Română, Ediția X-a. Ed. Medicală, București, 2000, 1315 p.
5. Imre S., Muntean D.L. Principii ale analizei medicamentului. University press, Târgu Mureș, 2006, 225 p.
6. Leucuța S., Tomuța I. Planuri experimentale și optimizarea formulării medicamentelor. Ed. RISOPRINT, Cluj-Napoca, 2011, 296 p.
7. Matcovschi C., Safta V. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2010, 1296 p.
8. Monciu C., Neagu A., Nedelcu A. și a. Analiza chimică în controlul medicamentului. București Ed. Medicală. București, 2005, 1203 p.
9. Vilceanu N., Popescu M.F. Aspecte farmaceutice și de reglementare specifice dezvoltării formulării medicamentelor de uz pediatric. În: Practica Farmaceutică, 2013, vol.6, nr. 4, p.245-253.
10. Better Medicines for children: Pharmaceutical Formulations. In: WHO Drug Information. 2012,26,(1),15-23p. <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/26-1.pdf> (vizitat 13.02.2015).
11. Development of Pediatric Medicines: Points to consider in formulation. In: WHO Technical Report Series, vol. 970. Forty Sixth Report. Geneva: WHO; 2012. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js19833en/> (vizitat 14.02.2015).
12. European Pharmacopoeia, 7.0, 01/2011-2008.
13. Filippi Luca, la Marca G., Cavallaro G.0, et al. Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: A pharmacokinetic study during whole body hypothermia. Epilepsia, 2011, vol. 52, no. 4, p. 794–801.
14. Finney E. Children's medicines: A situational analysis (WHO). 2011, 21 p. [http://www.who.int/childmedicines/progress/CM\\_analysis.pdf](http://www.who.int/childmedicines/progress/CM_analysis.pdf). (vizitat 10.032015).
15. Gauthier P., Cardot J.M. Developing Drugs for Children and the Adjustment of Medication – Is it a New Challenge or an Adaptation of Past Ideas, J. Pers. Med. 2011, no.1, p. 5-16.
16. Gennaro A.R. Remington: the Science and Practice of Pharmacy. Twentieth Edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science, Baltimore, Md.: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp. 509t, 1154t, 1280, 1351, 1753, 1416, 1755.
17. Hwang R., Noack R.M. Application of design of experiments to pharmaceutical formulation development. In: International Journal of Experimental Design and Process Optimisation. 2011, vol. 2, no.1, p. 58-65.



18. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002926.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf) (Vizitat 22.12.2015).
19. Knopper D.C. Paediatric formulation: international issues and potential solutions. *Paediatr Drugs*. 2009, vol. 11, no.1, p. 55-66.
20. Oualid E., et al. Effect of captopril first doses on blood pressure and renal function in children with congestive cardiac failure. Electronic pages - Neonatal and Pediatric Pharmacists Group, 15th Annual Conference, November 2009. *Arch Dis Child*. 2010; 95:e1 doi: 10.1136/adc.2010.190322.5. <http://adc.bmj.com/content/95/6/e1.18.short> (vizitat 11.11.2015)
21. Report - Workshop on Paediatric Formulations for Assessors in National Regulatory Agencies. EMA/432389/2011. 08 November 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/01/WC500121608.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500121608.pdf) (Vizitat 20.11.2015).
22. Report to the European Commission 5-year. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. European Medicines Agency with its Paediatric Committee. EMA/428172/2012. 8 July 2012. [http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09\\_pediatric\\_report-annex1-2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf) (Vizitat 20.11.2015).
23. Ruperto N, Eichler I, Herold R et al. A European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA). *Arch Dis Child* 2012;97:185-188 doi:10.1136/archdischild-2011-300286. <http://adc.bmj.com/content/97/3/185.extract> (Vizitat 20.11.2015).
24. Shellhaas R.A. et. al. Population pharmacokinetics of phenobarbital in infants with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Pediatr Crit Care Med.*, 2013 Feb., vol.14, no.2, p. 194-202.
25. Strickley R.G. Formulation in drug discovery. *Annu Rep Med Chem*. 2008, 43, p. 419-451.
26. Touw D. J. et al. Clinical pharmacokinetics of phenobarbital in neonates. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2000, vol. 12, no.2, p. 111-116.

## LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

### Articole științifice din Registrul Național al revistelor de profil (cu categorii):

#### Categoria B

1. **Solonari R.**, Diug E., Guranda D., Diug O. Aspecte biofarmaceutice și farmacocinetice de administrare a fenobarbitalului la copii. în: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2010, vol.1(24), p. 114-119. ISSN 1857-064X.

#### Categoria C

2. **Solonari R.** Studiul recepturii pulberilor extemporale pentru copii în farmaciile de producere din municipiul Chișinău. în: Revista farmaceutică a Moldovei. Chișinău, 2008, nr. 1-2, p.20-23. ISSN 1812-5077.
3. **Solonari R.**, Diug O., Diug E., ș.a. Optimizarea formulării capsulelor operculate cu fenobarbital pentru copii. în: Revista farmaceutică a Moldovei. Chișinău, 2008, nr. 3-4, p.11-14. ISSN 1812-5077.
4. **Solonari R.** Aspecte biofarmaceutice și farmacocinetice de administrare a captoprilului la copii. în: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2010, vol. 1, ediția XI-a, p.460-465. ISSN 1857-1719.
5. **Solonari R.**, Diug O., Cozlovschi E. Aspecte biofarmaceutice și farmacocinetice de administrare a spironolactonei la copii. în: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011, vol.1, ediția XH-a, p.398-402. ISSN 1857-1719.
6. **Solonari R.**, Tihon I., Cozlovschi E. Standartizarea capsulelor cu spironolactonă pentru copii în doze de 6 mg și 12 mg. în: Revista farmaceutică a Moldovei. Chișinău, 2011, nr. 1-4, p. 6-9. ISSN 1812-5077.
7. **Solonari R.**, Tihon I., Viscun T., ș.a. Elaborarea metodei HPLC de determinare cantitativă a Captoprilului în capsule operculate pentru copii 1, 2 și 3 mg. în: Revista farmaceutică a Moldovei. Chișinău, 2011, nr. 1-4, p. 10-12. ISSN 1812-5077.
8. **Solonari R.**, Tihon I., Vişlough O., Cozlovschi E. Stabilitatea și termenul de valabilitate a capsulelor cu spironolactonă pentru copii. în: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2012, vol. 1, ediția VIII-a, p.293-295. ISSN 1857-1719.
9. **Solonari R.** Elaborarea metodei de dozare a fenobarbitalului în capsule operculate pentru copii. în: Revista farmaceutică a Moldovei. Chișinău, 2014, nr. 5-6, p.41- 43. ISSN 1812- 5077.
10. **Solonari R.**, Guranda D., Diug O., Elîncu Gh. Formularea și studiul disponibilității farmaceutice a fenobarbitalului din capsule operculate. în: Revista farmaceutică a Moldovei. Chișinău, 2014, nr. 3- 4, p. 40. ISSN 1812-5077.

#### Materiale/ teze la forurile științifice internaționale (peste hotare):

11. **Solonari R.** Stability study of phénobarbital capsules for childem. В: Медицинский журнал западного Казахстана. Ақтобе, 2014, № 1(41), с. 32. ISSN 1814-5620.

#### Materiale/teze la forurile științifice naționale cu participare internațională:

12. **Solonari R.**, Diug O, Diug E. Optimizarea formulării capsulelor cu captopril pentru copii. Congresul al VI-lea al Farmaciștilor din Republica Moldova. în rezumatele lucrărilor științifice. Chișinău, 2009, p. 80-81.

#### Îndrumări metodice:

13. Diug E., Guranda D., Polișciuc T., **Solonari R.** Tehnologie farmaceutică extemporală (Compendiu). Ed. Universul, Chișinău, 2013, 160 p. ISBN 978-9975-47-086-5.

## ADNOTARE

**Solonari Rodica „Tehnologia, calitatea și standardizarea pulberilor dozate cu spironolactonă, fenobarbital și captopril pentru copii”** - teză de doctor în științe farmaceutice. Chișinău 2017. Teza este expusă pe 108 de pagini tehnoredactate și include: introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări, bibliografie din 115 surse, 54 tabele, 50 figuri, 10 anexe.

**Cuvinte cheie:** receptură magistrală, copii, spironolactonă, fenobarbital, captopril, pulberi dozate, formulare, capsule operculate, calitate, tehnologie, standardizare, spectrofotometrie, HPLC, DAN.

**Scopul lucrării:** studiul recepturii magistrale cu pulberi pentru copii, în vederea selectării celor mai frecvente prescripții și formularea lor în capsule operculate preparate în serii mici și în doze caracteristice anumitor vârste.

**Obiectivele lucrării:** studiul recepturii pediatrice întâlnite în secțiile de producere ale unor farmacii comunitare; evaluarea biofarmaceutică și farmacocinetică a *spironolactonei*, *fenobarbitalului* și *captoprilului* în vederea argumentării formulării lor în capsule operculate; cercetări de preformulare și formulare a conținutului capsulelor; elaborarea tehnologiei de fabricare a capsulelor în serii mici în condiții de farmacie; ajustarea metodelor de analiză și standardizare pentru capsule cu *spironolactonă*, *fenobarbital* și *captopril*; studiul stabilității capsulelor cu *spironolactonă*, *fenobarbital* și *captopril* și determinarea termenelor de valabilitate; elaborarea documentelor analitice de normare pentru capsule cu conținut de *spironolactonă*, *fenobarbital* și *captopril*.

**Noutatea și originalitatea științifică.** În premieră au fost selectate prescripțiile magistrale cel mai frecvent întâlnite cu conținut de pulberi pentru copii, cu scopul medicației personalizate sub formă de capsule operculate. Evaluarea biofarmaceutică și farmacocinetică a *spironolactonei*, *fenobarbitalului* și *captoprilului* în baza proprietăților structural-moleculare, studiile de preformulare și formulare, de control al calității și standardizare; compoziția capsulelor operculate cu pulberi dozate sunt originale, bine argumentate și permit fabricarea lor în serii mici în condiții de farmacie.

**Problema științifică soluționată** constă în elaborarea formelor farmaceutice pentru copii în vederea asigurării calitative a acestei categorii de pacienți cu implementarea tehnologiei pulberilor dozate condiționate în capsule și producerea lor în serii mici, în condiții de farmacie.

**Semnificația teoretică** a lucrării constă în abordarea sistemică a metodelor de cercetare farmaceutică prin evidențierea prescripțiilor medicale pentru copii frecvent întâlnite și argumentarea, în baza studiului proprietăților structural-moleculare ale substanțelor active, metodologiei formulării capsulelor operculate cu conținut de pulberi dozate pentru fabricarea lor în farmacie.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Rezultatele actualei cercetări sunt binevenite pentru implementarea medicației personalizate a copiilor și completării sortimentului de forme farmaceutice pediatrice cu substanțe medicamentoase cunoscute. Studiile efectuate pot servi drept suport inițial în dezvoltarea metodelor de preformulare și formulare a pulberilor în capsule pentru copii și prepararea lor în serii mici în condiții de farmacie. Lucrarea este o parte componentă a planului cercetării științifice a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Implementarea practică a rezultatelor cercetărilor științifice.** În baza rezultatelor experimentale obținute au fost întocmite MFT: „*Spironolactonă pentru copii în capsule, 6 mg (12 mg)*”, „*Fenobarbital pentru copii în capsule, 5 mg*”, „*Captopril pentru copii în capsule, 1 mg, 2 mg, 3 mg*”. „*Regulament tehnologic de producere a capsulelor pentru copii în serii mici*”, implementate în secția Forme magistrale a Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” a USMF „Nicolae Testemițanu” și aprobate în Laboratorul de control al calității medicamentelor al Agenției Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale a MS RM. (Acte de implementare din 09.09.2015). Act de implementare a rezultatelor cercetării științifice în cadrul AM și DM al MS RM din 11.10.2016.

## АННОТАЦИЯ

**Солонарь Родика «Технология, качество и стандартизация дозированных порошков содержащих спиронолактон, фенобарбитал и каптоприл для детей»** - диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук. Кишинэу 2017. Диссертация изложена на 108 страницах и включает: введение, 4 главы, общие выводы, рекомендации, библиография из 115 источников, 54 таблиц, 50 рисунков, 10 приложений.

**Ключевые слова:** *спиронолактон, фенобарбитал, каптоприл*, желатиновые капсулы, магистральные формы, порошки дозированные, дети, разработка состава, качество, технология, стандартизация, нормативно-аналитическая документация, ГЖВХ.

**Цель исследования:** исследование рецептуры на порошки для детей, с целью отбора наиболее часто прописанных рецептов и их разработка в желатиновых капсулах, произведённых в малых сериях и в дозах, подходящих определённым возрастным категориям.

**Задачи исследования:** исследование педиатрической рецептуры встречаемой в производственных отделах некоторых аптек открытого типа; биофармацевтический и фармакокинетический анализы *спиронолактона, фенобарбитала и каптоприла* для аргументирования их разработки в желатиновых капсулах; исследование разработки состава капсул; развитие технологии изготовления капсул в малых сериях в аптеке; адаптирование методик анализа и стандартизации капсул содержащих *спиронолактон, фенобарбитал и каптоприл*; изучение стабильности капсул содержащих *спиронолактон, фенобарбитал и каптоприл* и определение срока годности; разработка нормативно-аналитической документации для капсул содержащих *спиронолактон, фенобарбитал и каптоприл*.

**Научная новизна и оригинальность.** Впервые были отобраны часто встречающиеся магистральные рецепты на порошки для детей для индивидуального лечения в виде желатиновых капсул. Биофармацевтический и фармакокинетический анализы *спиронолактона, фенобарбитала и каптоприла* на основе их структурно-молекулярных свойствах, исследование разработки, контроля качества и стандартизации, состав желатиновых капсул с дозированными порошков являются оригинальными и имеют обоснованные аргументы в пользу их производства в малых сериях в аптеках.

**Научная проблема** состоит в разработке детских лекарственных форм с целью обеспечения этой категории пациентов, с внедрением технологии дозированных порошков упакованных в капсул и их производство в малых сериях, в аптеках.

**Теоретическая значимость** диссертации состоит в системном подходе к методикам фармацевтических исследований путём выделения часто встречающихся рецептов для детей и аргументирования, на основе изучения структурно-молекулярных свойств активных веществ, разработке желатиновых капсул для их производства в аптеки.

**Прикладное значение работы.** Результаты данного исследования будут полезны при осуществлении индивидуального лечения детей и дополнения ассортимента педиатрических фармацевтических форм с известными лекарственными активными веществами. Проведённые исследования являются начальной поддержкой в развитии методов разработки дозированных порошков в капсул для детей и их производству в аптеках. Данная работа является составной частью плана научных исследований ГУМФ им. Николае Тестемицану.

**Практическое применение результатов исследований.** На основе полученных экспериментальных результатов, были разработаны временные фармакопейные статьи: „*Спиронолактон для детей в капсулах, 6 мг, 12 мг*”, „*Фенобарбитал для детей в капсулах, 5 мг*”, „*Каптоприл для детей в капсулах, 1 мг, 2 мг, 3 мг*”, „*Технологический регламент производства капсул для детей, в малых сериях*”, которые были внедрены в работе отдела Магистральных форм Университетского Фармацевтического Центра им. В. Прокопишина, ГУМФ им. Николае Тестемицану и утверждены ЛККЛ АЛМТ МЗ (Акты внедрения от 09.09.2015); Акт внедрения результатов исследований в АЛМТ МЗ от 11.10.2016.

## ABSTRACT

**Solonari Rodica “Technology, Quality, and Standardization of Dosed Powders Containing Spironolactone, Phenobarbital and Captopril for Children”** - doctoral dissertation in pharmaceutical science. Chisinau 2017. The dissertation is presented on 108 pages and comprises: introduction, 4 chapters, general conclusions, recommendations, bibliography from 115 sources, 54 charts, 50 figures, 10 appendixes. **Keywords:** *Spironolactone, Phenobarbital, Captopril*, hard gelatin capsules, main pharmaceutical forms, dosed powders, children, formulation, technology, quality, standardization, analytical normative documentation, HPLC.

**Purpose:** the study of the preparation of powders for children, in order to select the most frequent prescriptions and their formulation in hard gelatin capsules in small series, and suitable for certain age categories.

**Objectives of the paper:** the study of drug preparation for children in the production departments of some pharmacies; biopharmaceutical and pharmacokinetic evaluation of *Spironolactone, Phenobarbital, and Captopril* in order to give reason for their formulation in hard gelatin capsules; research on preformulation and formulation of the capsules' content; development of the technology of manufacturing the capsules in small series in pharmacies; adjustment of the methods of analysis and standardization for *Spironolactone, Phenobarbital, and Captopril*; study of stability of *Spironolactone, Phenobarbital, and Captopril* and determination of their shelf life; elaboration of normative analytical documents for capsules.

**Novelty and scientific originality.** For the first time, there were selected the most frequently encountered prescriptions for powders for children for custom medication with hard gelatin capsules. The biopharmaceutical and pharmacokinetic evaluation of *Spironolactone, Phenobarbital, and Captopril* based on structural-molecular properties, the studies on preformulation and formulation, on quality control and standardization, and on the composition of hard gelatin capsules with dosed powders are original, well-argued, and allow their manufacturing in small series, in pharmacies. **The Scientific problem** is the elaboration of pharmaceutical forms for children in order to qualitatively supply this category of patients by implementing the technology of dosed powders in capsules and their manufacture in small series, in pharmacies. **The theoretical significance of the paper** resides in the systemic approach of the pharmaceutical research methods by showcasing the most frequently encountered prescriptions for children and, based on the study of active substances' structural-molecular properties for elaboration of hard gelatin capsules with dosed powders for their manufacture in pharmacies.

**The value of the work.** The results of this research benefit the implementation of custom medication and completing the range of pediatric pharmaceutical forms of known medicines. The conducted studies could be used as initial support in developing the methods of, 1 mg preformulation and formulation of capsules for children and their preparation in small series in pharmacies. The dissertation is part of the scientific researches plan of State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”. **Practical implementation of research results.** Based on the experimental results obtained, there were prepared a Temporary Pharmacopoeia Monograph: “*Spironolactone capsules for children, 6 mg, 12 mg*”, “*Phenobarbital capsules for children, 5 mg*”, “*Captopril capsules for children, 2 mg, 3 mg*”. “*Technological regulations for manufacturing capsules for children in small series*” that were implemented in Pharmaceutical forms department of the University Pharmaceutical Center „Vasile Procopisin” of State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu” and approved by the Laboratory of Medicine Quality Control of the Medicines and Medical Devices Agency of the Ministry of Health of Republic of Moldova (Acts of implementation of 09.09. 2015). Act of implementation research results in Medicines and Medical Devices Agency of 11.10.2016.

**SOLONARI RODICA**

**TEHNOLOGIA, CALITATEA ȘI STANDARDIZAREA  
PULBERILOR DOZATE CU SPIRONOLACTONĂ,  
FENOBARBITAL ȘI CAPTOPRIL PENTRU COPII**

**316.01 - FARMACIE**

Autoreferatul tezei de doctor în științe farmaceutice

---

Aprobat spre tipar 03.01.2017  
Hârtie ofset. Tipar ofset  
Coli de tipar: 2,00

Formatul hârtiei 60x84 1/16  
Tiraj 50 ex.  
Comanda Nr. 38

---

Editura Imprint SRL,  
Chișinău, bd. Renașterii Naționale, 14