

**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

Teză de doctor în științe farmaceutice

Conducător științific:

Diug Eugen, doctor habilitat în științe
farmaceutice, profesor universitar,

Autor

Solonari Rodica

CHIȘINĂU, 2017

© Solonari Rodica, 2017

CUPRINS

ADNOTARE	6
АННОТАЦИЯ	7
ABSTRACT	8
LISTA ABREVIERILOR	9
INTRODUCERE	11
1. PARTICULARITĂȚILE ADMINISTRĂRII MEDICAMENTELOR ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ (reviul literaturii) .	17
1.1. Aspecte de formulare și dozare a medicamentelor la copii.	17
1.2. Particularități de administrare a fenobarbitalului la copii.	17
1.3. Utilizarea spironolactonei în practica pediatrică.	20
1.4. Particularități de administrare a captoprilului la copii.	21
1.5. Concluzii la capitolul 1.	23
2. FORMULAREA ȘI TEHNOLOGIA PULBERILOR DOZATE PENTRU COPII.	24
2.1. Materiale și metode de cercetare	24
<i>2.1.1. Materiale de cercetare</i>	24
<i>2.1.2. Metode de cercetare.</i>	25
2.2. Argumentarea selectării substanțelor medicamentoase pentru studiu ...	27
2.3. Evaluarea biofarmaceutică a substanțelor medicamentoase selectate. ...	31
2.4. Optimizarea formulării pulberilor dozate pentru copii cu spironolactonă, fenobarbital și captopril.	34
2.5. Condiționarea pulberilor dozate în capsule operculate.	37
2.6. Concluzii la capitolul 2.	42
3. EVALUAREA CALITĂȚII PULBERILOR DOZATE CU SPIRONOLACTONĂ, FENOBARBITAL ȘI CAPTOPRIL ÎN CAPSULE OPERCULATE.	43
3.1. Materiale și metode de cercetare	43
<i>3.1.1. Materiale de cercetare</i>	43
<i>3.1.2. Metode de cercetare</i>	43
3.2. Ajustarea metodelor analitice de evaluare a calității spironolactonei în capsule.	45
<i>3.2.1. Identificarea spironolactonei.</i>	45
<i>3.2.2. Identificarea impurităților înrudite chimic.</i>	47
<i>3.2.3. Dozarea spironolactonei</i>	49
<i>3.2.4. Evaluarea liniarității și exactității metodei spectrofotometrice de dozare.</i>	50
<i>3.2.5. Testul de dizolvare a spironolactonei din capsule</i>	56
3.3. Ajustarea metodelor analitice de evaluare a calității fenobarbitalului în capsule	60
<i>3.3.1. Identificarea fenobarbitalului</i>	60

3.3.2. <i>Determinarea impurităților înrudite chimic.</i>	61
3.3.3. <i>Metode de dozare a fenobarbitalului</i>	63
3.3.3.1. <i>Determinarea spectrofotometrică</i>	63
3.3.3.2. <i>Determinarea alcalimetrică (titrarea acido-bazică)</i>	67
3.3.4. <i>Testul de dizolvare a fenobarbitalului din capsule</i>	68
3.4. Ajustarea metodelor analitice de evaluare a calității captoprilului în capsule.	71
3.4.1. <i>Identificarea captoprilului</i>	71
3.4.2. <i>Identificarea impurităților înrudite chimic.</i>	72
3.4.3. <i>Dozarea captoprilului</i>	73
3.4.4. <i>Testul de dizolvare a captoprilului din capsule.</i>	76
3.5. Concluzii la capitolul 3.	79
4. STANDARDIZAREA ȘI STABILIREA TERMENULUI DE VALABILITATE A PULBERILOR DOZATE CU SPIRONOLACTONĂ, FENOBARBITAL ȘI CAPTOPRIL ÎN CAPSULE OPERCULATE	81
4.1. Standardizarea spironolactonei în capsule	81
4.1.1. <i>Determinarea masei medii a capsulelor cu spironolactonă</i>	81
4.1.2. <i>Determinarea omogenității dozării.</i>	82
4.1.3. <i>Testul de dizolvare pentru capsule cu spironolactonă.</i>	84
4.1.4. <i>Determinarea timpului de dezagregare.</i>	85
4.2. Studiul stabilității și determinarea termenului de valabilitate a spironolactonei în capsule	86
4.3. Standardizarea fenobarbitalului în capsule	90
4.3.1. <i>Determinarea masei medii a capsulelor cu fenobarbital.</i>	90
4.3.2. <i>Determinarea omogenității dozării.</i>	91
4.3.3. <i>Testul dizolvării pentru capsule cu fenobarbital.</i>	93
4.3.4. <i>Determinarea timpului de dezagregare.</i>	94
4.4. Studiul stabilității și determinarea termenului de valabilitate a fenobarbitalului în capsule	94
4.5. Standardizarea captoprilului în capsule	97
4.5.1. <i>Determinarea masei medii a capsulelor cu captopril.</i>	97
4.5.2. <i>Determinarea omogenității dozării</i>	98
4.5.3. <i>Testul dizolvării pentru capsule cu captopril</i>	100
4.5.4. <i>Determinarea timpului de dezagregare.</i>	102
4.6. Studiul stabilității și determinarea termenului de valabilitate a captoprilului în capsule	102
4.7. Concluzii la capitolul 4.	105
CONCLUZII GENERALE	107
RECOMANDĂRI	108
BIBLIOGRAFIE	109
ANEXE	116

Anexa 1. Tabelul A 1.1. Prescripțiile de pulberi pentru copii cel mai frecvent solicitate în farmacii.	117
Anexa 2. Standardizarea spironolactonei, fenobarbitalului și captoprilului în capsule operculate	118
Tabelul A 2.1. Rezultatele determinărilor masei medii a capsulelor cu spironolactonă.	118
Tabelul A 2.2. Rezultatele determinărilor masei medii și variații de la masa medie a capsulelor cu fenobarbital.	119
Tabelul A 2.3. Rezultatele determinărilor masei medii și variații de la masa medie a captoprilului de 1 mg.	120
Tabelul A 2.4. Rezultatele determinărilor masei medii și variații de la masa medie a captoprilului de 2 mg.	121
Tabelul A 2.5. Rezultatele determinărilor masei medii și variații de la masa medie a captoprilului de 3 mg.	122
Anexa 3. Studiul termenului de valabilitate a spironolactonei, fenobarbitalului și captoprilului în capsule operculate.	123
Tabelul A.3.1. Studiul stabilității în timp real pentru capsule cu spironolactonă de 6 mg și 12 mg.	123
Tabelul A 3.2. Studiul termenului de valabilitate în timp real a capsulelor cu fenobarbital de 5mg.	124
Tabelul A.3.3. Studiul stabilității în timp real pentru capsule cu captopril de 1 mg.	125
Tabelul A.3.4. Studiul stabilității în timp real pentru capsule cu captopril de 2 mg.	126
Tabelul A.3.5. Studiul stabilității în timp real pentru capsule cu captopril de 3 mg.	127
Anexa 4. Monografie farmaceutică spironolactonă pentru copii în capsule, 6 mg (12 mg).	128
Anexa 5. Monografie farmaceutică fenobarbital pentru copii în capsule, 5 mg	135
Anexa 6. Monografie farmaceutică captopril pentru copii în capsule, 1 mg, 2 mg, 3 mg.	141
Anexa 7. Regulament tehnologic de producere a medicamentelor în capsule operculate pentru copii în serii mici.	148
Anexa 8. Acte de implementare a monografiilor farmaceutice și regulamentului tehnologic	161
Anexa 9. Certificate de analiză a seriilor experimentale.	164
Anexa 10. Act de implementare a rezultatelor cercetării științifice în cadrul Agenției Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale a MS	170
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA PE PROPRIE RĂSPUNDERE	171
CV-ul AUTORULUI EUROPASS	172

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: *spironolactonă, fenobarbital, captopril*, capsule operculate, forme magistrale, pulberi dozate, copii, formulare, tehnologie, calitate, standardizare, 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.

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 разработки 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.

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 SUMP “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, 1 mg, 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.

LISTA ABREVIERILOR

A	Anexe
AMDM	Agenția Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale
ANOVA	Analysis of variance
ARM	Analiza regresională multiplă
BD	Biodisponibilitate
BPCRS	British Pharmacopoeia chemical reference substances
CFU	Centru Farmaceutic Universitar “Vasile Procopișin”
cLogP	Capacitatea de partiție a formelor neionizate
cLogS	Capacitatea de dizolvare în apă
CMC	Celuloză microcristalină
CRS	Chemical reference substances
CSS	Cromatografia în strat subțire
Da	Dalton, unitate de măsură a masei moleculare
DAN	Documentația analitică de normare
DF	Design factorial
Eur. Ph.	European Pharmacopoeia
FDA USA	Food and Drug Administration USA
Figura A	Figura prezentată în anexe
FR X	Farmacopeea Română X
GABA	Acidul gamma-aminobutiric
GMP	Good Manufacturing Practice
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Kd	Constanta de dizolvare
LCCM	Laboratorul de control al calității medicamentelor
M	Molar
MFT	Monografie farmaceutică temporară
MlogP	Capacitatea de partiție a formelor neionizate, corecția Moriguchi
MPM	Metra Potential Method
N/o	Numărul de ordine
Nr.	Numărul
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
pKa	Constanta de ionizare pentru acizi slabi
pKb	Constanta de ionizare pentru baze slabe
R	Reagent

Rf	Factor de retenție
RM	Republica Moldova
RSD	Abaterea relativă standard
SCR	Spitalul Clinic Republican
SD	Abaterea standard
SNS	Sistemul nervos central
SUA	Statele Unite ale Americii
TGI	Tractul gastro-intestinal
UE	Uniunea Europeană
USMF “Nicolae Testemițanu”	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
USP	United State Pharmacopoeia
UV	Diapazon ultraviolet

INTRODUCERE

Actualitatea temei investigate. 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 și reacțiile lor adverse sunt în funcție de vârsta copiilor. Din aceste considerente, în practica pediatrică, ajustarea dozelor se face în funcție de vârstă și masa corporală. Există deosebiri esențiale și în farmacocinetica medicamentelor la copii și adulți [42,61,64,80,107,110]. 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 este o problemă însemnată pentru companiile farmaceutice, deseori fiind echivalată cu fabricarea medicamentelor orfane. Necesitatea elaborării formelor farmaceutice cu doze de substanțe medicamentoase adecvate copiilor în vederea asigurării eficacității și siguranței lor este o problemă la nivel mondial [63,79,90,92,108].

Lansarea inițiativei OMS „Make medicines child size” (Faceți medicamente adecvate copiilor) în decembrie 2007 a sporit gradul de conștientizare și a stimulat acțiunile pentru îmbunătățirea disponibilității medicamentelor sigure, eficiente și de calitate pentru copii. În anul 2007 OMS a publicat și lista medicamentelor esențiale pentru copii [38,44,55,62,75].

Administrarea medicamentelor la copii a atras atenția autorităților competente ale UE. În legătură cu aceasta UE a aprobat Regulamentul pediatric nr. 1901/2006, care a intrat în vigoare în ianuarie 2007. Acest Regulament, în primul rând, prevede organizarea și desfășurarea 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;
- ✓ Ghid referitor la investigarea medicamentelor la prematuri și nou – născuți;
- ✓ Guideline on pharmaceutical development of medicines for pediatric use [66,97,98,99].

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 [7].

Medicamentele industriale în 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 [17]. Acestea în prezent se prepară în secțiile de producere ale farmaciilor 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 ș.a., deseori cu acțiune nefastă asupra organismului copiilor [26].

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.

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.

Pentru realizarea scopului propus au fost trasate următoarele **obiective** de lucru:

- ✓ studiul recepturii pediatrice întâlnite în secțiile de producere ale unor farmacii comunitare;
- ✓ 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 capsule cu spironolactonă, fenobarbital și captopril;
- ✓ studiul stabilității spironolactonei, fenobarbitalului și captoprilului în capsule și determinarea termenelor de valabilitate;
- ✓ elaborarea documentelor analitice de normare pentru pulberi dozate cu spironolactonă, fenobarbital și captopril în capsule.

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) [13, 15, 40, 73].

În procesul de formulare au fost utilizate substanțe auxiliare, acceptate din punct de vedere farmaceutic conform specificațiilor de calitate prevăzute Ph.Eur. În studiile de preformulare, formulare și standardizare au fost utilizate metode noi tehnologice, chimice și fizico-chimice: CSS, HPLC, spectroscopia în UV [1,3, 4, 9, 11, 21, 24, 68]. Rezultatele obținute au fost prelucrate, utilizând metode statistice, conform prevederilor Ph.Eur. Lucrarea a fost realizată cu o largă utilizare a computerului și a modelelor matematice de planificare a experiențelor, MS Excel 2010, ANOVA [2, 13, 57].

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 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 cu conținut de 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, ca urmare a realizării cercetărilor științifice în cadrul acestui studiu, au servit la întocmirea 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 secția forme magistrale a Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” a USMF „Nicolae Testemițanu” și aprobate de LCCM al AMDM a MS RM confirmate prin acte din 09.09.2015. Act de implementare a rezultatelor cercetării științifice în cadrul AMDM al MS RM din 11.10.2016.

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele cercetărilor științifice pe marginea temei investigate au fost comunicate în cadrul forurilor și reuniunilor naționale și internaționale: Congresul al VI-lea al farmaciștilor din RM, (Chișinău, 2009); Conferințele Științifice anuale ale colaboratorilor și studenților USMF „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).

Sumarul compartimentelor tezei

Teza este expusă în limba română cu titlul de manuscris pe 108 pagini de text tehnoredactate electronic și sub aspect structural constă din următoarele compartimente: introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări. Teza este ilustrată cu 54 tabele, 50 figuri, 10 anexe, indicele bibliografic enumeră 115 surse.

În compartimentul *Introducere* este relevată actualitatea și importanța temei cercetate prin redarea unor date succinte, de ultimă oră, vizând importanța elaborării de forme farmaceutice pentru copii pentru optimizarea farmacoterapiei. Sunt prezentate scopul și sarcinile tezei, noutatea și originalitatea științifică a lucrării, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, implementarea rezultatelor cercetărilor științifice și aprobarea rezultatelor științifice.

1. Particularitățile administrării medicamentelor în practica pediatrică

Sunt prezentate 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*, *fenobarbitalului* și *captoprilului*.

2. Formularea și tehnologia pulberilor dozate pentru copii

În vederea argumentării selectării substanțelor medicamentoase pentru studiu au fost

procesate peste 12 mii de rețete cu conținut de pulberi pentru copii și preparate în secțiile de producere ale CFU „Vasile Procopișin” a USMF „Nicolae Testemițanu”, farmaciilor din orașul Chișinău: „Speranța” S.R.L.; Nr. 280; Nr. 204; Nr. 409 „Agamede”, farmaciei centrale Nr.2; farmaciei spitalului de copii „Em. Coțaga”, farmacia spitalului de copii din or. Ialoveni, precum și solicitărilor Centrului de Chirurgie a Inimii din cadrul SCR. Ponderea prescripțiilor pentru substanțele medicamentoase este diferită. Conform datelor prezentate, ponderea majoră în rețetă (44%) o ocupă 3 substanțe medicamentoase, dintre care 20% sunt prescripții cu *fenobarbital*, 13% – cu *captopril* și 11% – cu *spironolactonă*, urmate de cinarizină (6%) și cloropiramin (5%). În continuare a fost efectuată evaluarea biofarmaceutică a substanțelor selectate: *spironolactonă*, *fenobarbital* și *captopri*, pentru care sunt prezentate datele structural-moleculare și parametrii farmaceutici. Conform regulii lui Lipinski substanțele medicamentoase sunt caracterizate de proprietăți, care permit administrarea acestora pe cale orală și formularea lor în capsule operculate.

În capitol, de asemenea, este descrisă optimizarea formulării capsulelor operculate cu *spironolactonă*, *fenobarbital* și *captopril*. Pentru optimizarea compoziției amestecului de substanțe auxiliare conform celui mai bun indice de fluiditate, s-a folosit metoda de analiză regresională multiplă de planificare a experiențelor, utilizând design-ul factorial 3^2 . Ca rezultat a fost obținută formula optimă a capsulelor operculate cu *spironolactonă*, *fenobarbital* și *captopril*. Este descris procesul tehnologic de preparare a capsulelor operculate în condiții de farmacie cu ajutorul dispozitivului manual „Feton”.

3. Evaluarea calității pulberilor dozate cu spironolactonă, fenobarbital și captopril în capsule operculate

Sunt prezentate rezultatele studiului veridicității aplicării metodelor analitice propuse, în scopul determinării calitative și cantitative a *spironolactonei*, *fenobarbitalului* și *captoprilului*, cât și a impurităților înrudite chimic în pulberi dozate formulate pentru administrare la copii. Sunt expuse și datele referitor la satisfacerea metodelor analitice cerințelor de specificitate, liniaritate și exactitate. Sunt descrise metodele fizico-chimice de identificare și dozare pentru *spironolactonă*, *fenobarbital* și *captopril* în pulberile dozate condiționate în capsule: CSS, spectrofotometria în UV, HPLC. Pentru substanțele cercetate sunt prezentate rezultatele determinării disponibilității farmaceutice din capsule cu calcularea factorilor de diferență și similaritate pentru diferite doze ale aceleași substanțe medicamentoase. La sfârșitul capitolului sunt prezentate concluziile care confirmă că metodele de analiză a *spironolactonei*, *fenobarbitalului* și *catoprilului* sunt acceptabile pentru controlul calității pulberilor dozate, sunt veridice și corespund cerințelor de specificitate, liniaritate și exactitate și pot fi utilizate în

condiții de laborator. Disponibilitatea farmaceutică a substanțelor active din capsule corespunde cerințelor pentru formele farmaceutice dozate, procentul de dizolvare fiind mai mare de 75 în timp de 45 min.

4. Standardizarea și stabilirea termenului de valabilitate a pulberilor dozate cu spironolactonă, fenobarbital și captopril în capsule operculate

Standardizarea capsulelor a fost efectuată după următorii parametri:

- ✓ masa medie și abaterile de la masa medie;
- ✓ timpul de dezagregare;
- ✓ omogenitatea dozării și testul dizolvării.

Testul de stabilitate a fost efectuat în următoarele condiții:

- ✓ la temperatura de $+25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ și umiditatea relativă de $60\pm 5\%$;
- ✓ „degradare accelerată” la temperatura de $+40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ și $+60^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$.

În baza studiului prezentat în acest capitol au fost elaborate 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*” și DAN. „*Regulament tehnologic de producere a pulberilor dozate în capsule pentru copii în serii mici*”.

1. PARTICULARITĂȚILE ADMINISTRĂRII MEDICAMENTELOR ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ (reviul literaturii)

1.1. Aspecte de formulare și dozare a medicamentelor la copii

Elaborarea și dezvoltarea unei forme farmaceutice dozate pentru copii este una din cele mai dificile probleme pentru cercetători, pentru realizarea căreia este necesar de luat în considerație mai multe aspecte de preformulare și formulare. Un prim aspect este vârsta copilului. FDA al USA clasifică pacienții pediatrici în:

- nou-născuți (0-30 de zile);
- sugari (1 lună - 2 ani);
- copii (2-12 ani);
- adolescenți (12-16 ani).

Nou-născutul este cel mai vulnerabil, din cauza imaturității organelor care sunt implicate în metabolizarea medicamentului. Un alt factor este pH-ul gastric aproape neutru, care poate influența ionizarea substanțelor medicamentoase și absorbția lor. Deoarece funcția hepatică este imatură, biotransformarea unor medicamente este cu mult micșorată și ca rezultat poate duce la concentrații plasmatice peste nivelul celor maximal admisibile cu apariția diferitor reacții adverse. Astfel, erorile de dozare se întâlnesc cel mai frecvent la această categorie de copii. Din considerente clare, rezultatele studiilor clinice efectuate la adulți nu pot fi extrapolate la copii. Testarea medicamentelor noi este extrem de dificil de efectuat la nou născuți și prematuri [47,48,70,101]. Pentru studiul clinic al medicamentelor la copii sunt caracteristice anumite limite: modificări funcționale și fiziologice rapide legate de procesul de creștere și dezvoltare; toxicitatea medicamentului este foarte diferită, în funcție de vârsta copiilor; raportul mic al copiilor ca potențiali pacienți față de costurile reale legate de cercetări; specificul criteriilor etice ale cercetării medicamentelor la copii și adolescenți [52,56,100].

Milap Nahata într-o comunicare, privind medicamentele pediatrice, a declarat că doar cinci din cele 80 de medicamente cel mai frecvent utilizate la nou-născuți și sugari sunt aprobate pentru utilizarea în pediatrie [90].

1.2. Particularități de administrare a fenobarbitalului la copii

Primul barbituric sintetizat în 1902 de către chimiștii germani Emil Fischer și Joseph von Mering de la firma Bayer Pharmaceuticals a fost barbitalul. În 1904 mai multe medicamente aferente, inclusiv *fenobarbitalul*, au fost sintetizate de E. Fischer. *Fenobarbitalul* a fost adus pe piață în 1912 de către compania Bayer Pharmaceuticals, folosind brand-ul *Luminal*. El a rămas un sedativ și hipnotic prescris frecvent până la introducerea benzodiazepinelor în anii 1950

[104]. Proprietățile sedative și hipnotice ale *fenobarbitalului* au fost bine cunoscute în 1912, dar nu se cunoștea că este, de asemenea și un anticonvulsivant eficient. Medicul Alfred Hauptmann a observat că, pacienții cu atacuri de epilepsie, care au folosit *fenobarbital*, au fost sensibili la acest medicament. Starea acestor pacienți s-a îmbunătățit considerabil, iar cei care au suferit crize grave, le aveau mai rare și mai ușoare, de asemenea s-a îmbunătățit atât starea fizică, cât și mentală [87]. *Fenobarbitalul*, de asemenea, a fost utilizat pentru tratarea icterului neonatal prin creșterea metabolismului hepatic și, astfel, reducerea nivelului bilirubinei [54,102,110]. La nivel mondial, *fenobarbitalul* este cel mai des utilizat anticonvulsivant și cel mai vechi utilizat în mod obișnuit. Fiind sedativ, posedă și proprietăți hipnotice, dar, ca și alte barbiturice pentru aceste indicații a fost înlocuit de benzodiazepine. *Fenobarbitalul* este medicamentul de bază inclus de către OMS în lista celor esențiale, recomandat pentru utilizarea sa ca primă linie în crizele tonice parțiale și convulsii-generalizate clonice (cunoscut anterior ca cele *grand mal*). În mai multe țări dezvoltate, *fenobarbitalul* nu mai este recomandat ca o alegere de prima sau a doua linie, ca anticonvulsivant pentru cele mai multe tipuri de convulsii, deși este încă utilizat în mod obișnuit pentru tratarea convulsiilor neonatale [34,41,49,53,81,84,109].

O analiză farmacocinetică a *fenobarbitalului* la 35 nou-născuți și sugari utilizând un model farmacocinetic monocompartmental deschis neliniar cu diverse efecte (masa corporală, vârsta gestională, vârsta postnatală, sexul postconcepțional) a stabilit biodisponibilitatea (F) fiind de 1,0 în cazul supozitoarelor și 0,406 pentru administrare pe cale orală. Aceste rezultate permit farmacistului-clinician alegerea dozei inițiale de întreținere și obținerea unei concentrații plasmatice scontate la nou-născuți și sugari [114].

Au fost găsite relații semnificative între masa corporală totală sau suprafața corporală, volumul de distribuție și clearance-ul corporal total la copii. Rezultatele obținute au fost utilizate pentru ajustarea dozelor de încărcare și de întreținere în cazul administrării *fenobarbitalului* la nou-născuți în funcție de masa corporală și suprafața bazate pe înălțime și vârsta gestațională [110].

Fenobarbitalul este utilizat pe scară largă în tratamentul convulsiilor neonatale. În rezultatul cercetărilor efectuate la 48 nou născuți și sugari internați în terapia intensivă pediatrică (masa între 0,7-10 kg) prin administrarea *fenobarbitalului* intravenos și oral sub formă de suspensie, cu determinarea biodisponibilității absolute, s-a ajuns la concluzia, că doza de *fenobarbital* trebuie crescută când se trece de la administrarea intravenoasă la cea orală [85].

Recent a fost introdusă hipotermia terapeutică pentru a trata nou-născuții la termen cu encefalopatie hipoxică ischemică - dintre care mai mult de jumătate au convulsii [115]. A fost evaluată influența hipotermiei asupra farmacocineticii *fenobarbitalului*. Concentrația plasmatică

medie ($27.37 \pm 9,4$ mg/l) și timpul de înjumătățire biologică ($173,9 \pm 62,5$ ore) au fost considerabil mai mari decât pentru nou-născuții normotermici. Parametrii farmacocinetici nu diferă în mod semnificativ între copiii care au primit diferite doze de întreținere [61].

Efectul *fenobarbitalului* se datorează facilitării acțiunii inhibitoare a GABA. Barbituricele se fixează de receptorul GABA-ergic, favorizând acțiunea GABA de deschidere a canalelor de clor. De asemenea, blochează un receptor al glutamatului - principalul neurotransmițător excitator din SNC. În concentrații mari duce la micșorarea conductibilității calciului și sodiului prin blocarea canalelor respective. În doze mici produce efect de calmare, iar în doze mari produce succesiv: hipnoză, anestezie, comă, moarte. *Fenobarbitalul* stimulează enzimele citocromului P450, responsabile de metabolizarea unor medicamente, dar și a bilirubinei, ceea ce îl face util în tratamentul hiperbilirubinemiei cu bilirubină neconjugată. *Fenobarbitalul* stimulează sinteza proteinelor Y și Z, crește activitatea glucuroniltransferazei hepatice și consecutiv, favorizează pătrunderea în hepatocite și conjugarea bilirubinei. *Fenobarbitalul* stimulează secreția biliară, măbind volumul acesteia și eliminarea de săruri biliare [60,65,111].

Fenobarbitalul (fenobarbitalul sodic) este fabricat sub formă de comprimate a câte 15, 30, 60, 100 mg, (16,2 mg, 32,4 mg, 64,8 mg, 97,2 mg), deși nu toate dozele sunt disponibile în toate țările, de exemplu, în Australia doar comprimate de 30 mg [17,72]. Comprimatele sunt dificil de administrat la nou născuți, în afară de aceasta ele nu sunt disponibile în doze unice mici recomandate pentru tratament. De exemplu, pentru tratamentul cu scopul de sedare se folosesc doze 6 mg/kg/zi, în 3 prize. În caz de convulsii – 3-6 mg/kg/zi.

Se mai produce și sub formă de sirop oral în concentrație de 20 mg/5 ml, care conține în calitate de substanțe auxiliare zaharoză, glicerol, alcool etilic 13%, ulei volatil, coloranți - FD&C Red Nr.40 și FD&C Blue Nr.1. Datorită concentrației mari de alcool siropul nu este potrivit pentru copiii cu epilepsie. Uleiul volatil și coloranții din această formulă pot provoca reacții alergice la copii [76]. Se mai produce și soluție injectabilă de *fenobarbital sodic* de 10% (200 mg/2 ml) și de 4% (40 mg/1 ml). Forma injectabilă este folosită în principal pentru a controla starea de rău epileptic, în timp ce formele orale sunt folosite pentru profilaxie și terapia de întreținere.

În RM *fenobarbitalul* este prescris de majoritatea medicilor de familie a CMF teritoriale și suburbane ca primă linie de prevenire a convulsiilor recidivante hipertermice ale nou-născuților după administrarea vaccinilor în doze 1-6 mg/kg/zi într-o priză sau divizată în câteva. *Fenobarbitalul*, de asemenea, este folosit pe larg și în profilaxia icterului neonatal (hiperbilirubinemie). În această situație clinică, dozele și perioada de administrare variază de la

autor la autor: nou-născuți 5-10 mg/kg/zi timp de câteva zile după naștere, un alt studiu a demonstrat că doze chiar mai mici, de 1mg/kg/zi, sunt eficiente pentru prevenirea hiperbilirubinemiei neonatale [26].

Un studiu al recepturii extemporale de pulberi pentru copii efectuat în RM, a demonstrat că prescripțiile cu *fenobarbital* în doză de 5 mg ocupă circa 20% din receptura totală [26]. Reieșind din faptul că *fenobarbitalul* este fabricat de către producători doar sub formă de comprimate în doze neacceptabile pentru copii, a fost pus scopul de a elabora formula și tehnologia capsulelor operculate cu fenobarbital în doze de 5 mg destinate copiilor.

1.3. Utilizarea spironolactonei în practica pediatrică

Spironolactona a fost elaborată în 1959 de către cercetătorii din laboratoarele de GD Searle & Company din Chicago ca un antagonist al aldosteronului, care blochează receptorii de aldosteron. Acesta crește excreția ionilor de sodiu, clorură și apă, păstrând ionii de potasiu și magneziu, fiind folosită ca un diuretic de potasiu. În ultimii ani, creșterea gradului de conștientizare a rolului de aldosteron în bolile cardiovasculare, a condus la utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă. Canrenona este un metabolit activ al *spironolactonei*, care a fost sintetizat în același timp cu *spironolactona*.

Atunci când este necesar tratamentul parenteral cu *spironolactonă*, canrenona este folosită sub forma sării de potasiu. Acest lucru este rapid convertit *in vivo* în canrenonă, care este mai bine tolerată decât spironolactona în sine, probabil din cauza lipsei funcției de ester tiol [96].

Spironolactona a fost pe larg dezvoltată în timpul anilor 1950 și a fost utilizată pe scară largă în medicina clinică în 1960. Încă de la început a avut un rol important ca un diuretic care nu elimină potasiul din organism și are, prin urmare, un impact mai puțin dramatic asupra echilibrului electrolic din organism. În multe cazuri este privit ca un diuretic „mai sigur” și „blând”, comparativ cu alți agenți din această categorie generală, cum ar fi diuretice de ansă sau tiazide. *Spironolactona* este disponibilă în zeci de nume de marcă, de asemenea, se propune în combinație cu alte preparate, de exemplu, cu furosemid sau hidroclortiazida [91,103].

În ultimii ani, cercetările OMS denotă importanța bolilor cronice, cum ar fi hipertensiunea arterială la copii. Hipertensiunea cel mai des se întâlnește la adulți, însă în ultimii ani se observă o frecvență sporită și în rândul copiilor. În cazul copiilor cu hipertensiune arterială, aceasta este o consecință a bolilor, de obicei, renovasculară și renală parenchimotoasă și poate fi asociată cu obezitatea la copii [78,88]. Ultimele rapoarte ale OMS indică faptul că incidența hipertensiunii arteriale pediatrice era scăzută – 1-3%, pe când nivelul tensiunii arteriale medii a sporit în mod substanțial în rândul copiilor. Cazurile de hipertensiune arterială la nou-

născuți s-a majorat în ultimii ani din două motive: metodele de monitorizare s-au perfecționat, astfel sporind cazurile de salvare a nou-născuților. Hipertensiunea arterială poate fi considerată una dintre cele mai răspândite boli în rândul copiilor, dar care poate fi tratată. Formele medicamentoase cu acțiune antihipertensivă se indică copiilor cu hipertensiune arterială simptomatică și hipertensiune secundară [39,58,105].

Spironolactona este un steroid sintetic care concurează pentru receptorul de aldosteron citoplasmatic. *Spironolactona* blochează pompa sodiu/potasiu aldosteron-dependentă în porțiunea distală a nefronului, împiedicând reținerea de către aldosteron a sodiului, a apei și secreția ionilor de potasiu. Antagonismul cu aldosteron se manifestă și prin blocarea eliminării ionilor de hidrogen cu urina. În rezultatul acțiunii diuretice *spironolactona* manifestă efect hipotensiv [71,113]. *Spironolactona* este utilizată pe larg la monitorizarea mai multor maladii la copii cum ar fi pubertatea precoce [69,89], hipertensiune [106], hiperaldosteronism primar [45], sindromul Barrter [51] ș. a.

Spironolactona este produsă sub formă de comprimate de 25 mg și capsule operculate de 50 mg, 100mg. Comprimatele prezintă dificultate la administrarea la nou născuți și lipsesc pe piața farmaceutică a RM în doze terapeutice mici. Se întâlnește și sub formă injectabilă, administrată în cazuri de urgență pentru a controla stările de criză, spre deosebire de formele medicamentoase orale care sunt folosite pentru profilaxie și terapia de întreținere. Posologia *spironolactonei* în practica pediatrică este efectuată în funcție de vârstă și masa corporală: la nou-născuți - 1-2 mg/kg pe zi; sugari și copii de până la 12 ani - 1-3 mg/kg zilnic în 1-2 doze divizate, dar nu mai mult de 100 mg [17]. Rolul *spironolactonei* în terapia pediatrică este pe larg descrisă în lucrarea referativă, de către Tavakkoli Fatemeh M.D [18 th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Section 16: Diuretics-Spironolactone review (Children), 21-25 march 2011].

1.4. Particularități de administrare a captoprilului la copii

Hipertensiunea arterială la copii se întâlnește cel mai frecvent în SUA cu o prevalență de la 4,5% până la 13,8%, posibil condiționată de creșterea frecvenței obezității. În Europa aceste date variază între 1,8% și 4,2%. Din cele 5 grupuri majore de medicamente antihipertensive prezintă interes inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I circulante în angiotensină II, activă. Aceasta din urmă are efecte vasoconstrictoare puternice, precum și stimularea sintezei aldosteronului în corticosuprarenale. Aldosteronul reține sodiul și apa în organism. Preparatul scade rezistența vasculară periferică, crește circulația renală și rata filtrației glomerulare. Inhibiția enzimei de conversie în miocard are efecte cardioprotectoare datorită acumulării de

bradikinină. *Captoprilul* este unul din aceste medicamente [18,105]. Administrat pe cale orală, *captoprilul* prezintă o biodisponibilitate de circa 75%, concentrațiile plasmatice maxime se ating peste 60-90 minute. Pentru a nu influența biodisponibilitatea se recomandă de a fi administrat cu o oră înainte de mese, deoarece alimentele pot micșora absorbția cu aproximativ 30-40% [22]. Formularul Național Britanic (2008) recomandă următoarele doze pentru copii: nou-născuți – doza de probă 10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ se administrează cu precauție cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale timp de 1-2 ore. Dacă doza dată este tolerată atunci se administrează 2 mg/kg pe zi în doze divizate, maxim 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pe zi; copii cu vârsta cuprinsă între o lună-12 ani – doza de testare 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (maxim 6,25 mg), dacă doza este tolerată se administrează maxim 150 mg pe zi în doze divizate. Formele farmaceutice existente ale *captoprilului*: soluție buvabilă – 5 mg/ml și comprimate în doze de 12,5; 25 și 50 mg . A fost studiată influența farmacocineticii asupra tensiunii arteriale și activității reninei plasmatice a *captoprilului* la 8 copii, după administrarea pe cale orală în doze de 0,7 mg/kg . Ca rezultat, activitatea reninei plasmatice a crescut la toți pacienții la un nivel destul de ridicat. Concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse între 0,5 și 2 ore, variind de la 100 până la 547 mg/ml . Timpul mediu de înjumătățire biologică a fost de 1,5 ore [82]. *Captoprilul* a fost folosit la tratamentul de lungă durată a hipertensiunii renale severe la copii cu vârsta 1,5-18 ani. Doza medie de susținere a fost de 2,2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{zi}$. S-a observat o scădere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice cu 65% la a șasea lună de tratament [46]. Administrarea *captoprilului* în doze medii de 0,73 mg/kg (0,29-1,2) permite de a monitoriza hipertensiunea arterială la copii, iar cazuri de insuficiență renală nu s-au depistat [93].

S-au efectuat analize hemodinamice ale *captoprilului* la cateterizarea cardiacă a 16 copii (vârsta 0,3-18 ani) cu cardiomiopatie, 12 dintre care aveau cardiomiopatie congestivă, în timp ce alți 4 aveau cardiomiopatie restrictivă. Calculele hemodinamice au fost obținute la 30 și 60 min. după administrarea orală a *captoprilului* (0,5 mg/kg). S-a măsurat tensiunea arterială în aortă, artera pulmonară, atriul drept și capilarele pulmonare. Indexul cardiac a fost determinat prin metoda termodiluării. Calculele hemodinamice nu au dat rezultate după administrarea *captoprilului* la copii cu cardiomiopatie congestivă, fapt cauzat de o reacție hipotensivă gravă. La 11 din cei 12 copii care au participat la studiu și aveau cardiomiopatie congestivă, randamentul cardiac a crescut cu 22% de la 2,3 la 2,8 $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ($p < \text{de } 0,05$), iar volumul stroke s-a mărit cu 22% de la 23 la 28 ml/m^2 ($p < \text{de } 0,05$). Rezistența vasculară sistemică s-a redus de la 32 la 21 unitati. m^2 ($p < \text{de } 0,01$), însă tensiunea aortei principale nu a suportat modificări relevante. Alți 4 copii cu cardiomiopatie restrictivă nu au prezentat schimbări în indexul cardiac după administrarea *captoprilului*. În concluzie, *captoprilul* diminuează în mod semnificativ rezistența vasculară sistemică și sporește atât randamentul cardiac, cât și volumul stroke la copiii

cu sindromul - cardiomiopatie congestivă. La grupul de copii cu cardiomiopatie restrictivă, *captoprilul* nu a influențat indexul cardiac, însă a scăzut tensiunea aortei. În urma rezultatelor obținute, putem concluziona că *captoprilul* are efecte benefice pentru copiii cu cardiomiopatie congestivă, dar este interzis la copiii cu boli restrictive [43].

Captoprilul, pe piața farmaceutică din RM, se întâlnește sub formă de comprimate a câte 12,5; 25; 50 și 100 mg. O analiză a rețetelor extemporale sub formă de pulberi pentru copii în RM, a arătat că prescripțiile cu *captopril* în doze de 1 mg; 2 mg și 3 mg ocupă circa 13% din receptura totală. Aceste prescripții cu pulberi pentru copii se prepară în secțiile de producere la solicitările Centrului de Chirurgie a Inimii (SCR). Secțiile Centrului de Chirurgie a Inimii solicită permanent pulberi cu conținut de *captopril* cu doze terapeutice mici, care sunt administrate copiilor, începând cu primele zile ale nou-născutului până la vârsta de șase ani, în calitate de tratament pre- și postoperatoriu [26].

1.5. Concluzii la capitolul 1

Din motive argumentate, se constată că nu toate medicamentele pediatrice sunt testate pe copii, iar diapazonul de siguranță și dovezile de eficacitate sunt dificil de obținut.

Analiza surselor bibliografice a evidențiat că *spironolactona*, *fenobarbitalul* și *captoprilul* sunt pe larg utilizate în gestionarea mai multor maladii întâlnite la copii.

Spironolactona este folosită în pediatrie la tratamentul hipertensiunii arteriale, hiperaldosteronismului primar, bolilor cardiace congenitale, sindromului Bartter.

Fenobarbitalul este prescris de majoritatea medicilor de familie ca primă linie de prevenire a convulsiilor recidivante hipertermice la nou-născuți după administrarea vaccinilor. La fel este folosit pe larg și în prevenirea hiperbilirubinemiei neonatale.

Captoprilul, fiind un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, este pe larg folosit la copii cu cardiomiopatii, ca antihipertensiv, în pregătirea pentru intervenții chirurgicale și ca tratament postoperatoriu.

Sunt descrise farmacocinetica *spironolactonei*, *fenobarbitalului* și *captoprilului* la copii, mecanismele de acțiune, formele farmaceutice existente și principiile de dozare.

Din cauza lipsei în portofoliul companiilor farmaceutice a formelor farmaceutice pentru copii în dozele respective, elaborarea și implementarea capsulelor operculate pediatrice va lărgi substanțial posibilitățile farmacoterapiei personalizate la copii, în mod deosebit în scopul optimizării posologiei.

2. FORMULAREA ȘI TEHNOLOGIA PULBERILOR DOZATE PENTRU COPII

2.1. Materiale și metode de cercetare

2.1.1. Materiale de cercetare

Pentru studiu au fost colectate circa 12 mii de rețete cu conținut de acid hopantenic, bendazol, captopril, cinarizină, cloropiramină, digoxin, fenobarbital, spironolactonă ș. a., sub formă de pulberi pentru copii, preparate în secțiile de producere ale CFU „Vasile Procopișin” a USMF „Nicolae Testemițanu”, farmaciilor „Speranța” SRL, 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 din cadrul SCR.

Spironolactonă. Preparatul este prezentat sub formă de bază Figura 2.1 *DCI: Spironolactone. Sinonime: Veroșpiron. Nume de brand: Laractone, Melarcon, Nefurofan, Osyrol, Sagisal ș.a.*

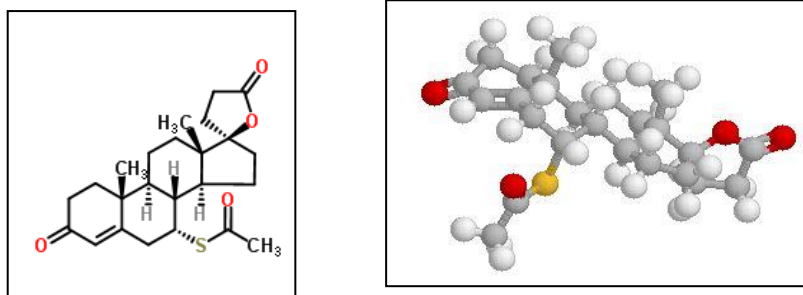


Fig. 2.1. Structura chimică 2D și 3D, denumirea IUPAC: S-7R,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-10,13-dimetil-3,5'-dioxospiro-2,6,7,8,9,11,12,14,15,16-decahydro-1H-cyclopenta [a]. fenantren-17,2'-oxolane].-7-il]. ethanethioate. *Cod ATC: C03DA0 diuretice [72].*

Fenobarbital. Preparatul este prezentat sub două forme: bază și sarea de sodiu Figura 2.2 *DCI: Phenobarbitalum. Sinonime: Fenobarbital, Phenobarbitol, Phenobarbituric Acid ș.a. Nume de brand: Adonal, Barbinal, Barbivis, Bardorm, Calminal, Cardenal ș. a. circa 138 de denumiri.*

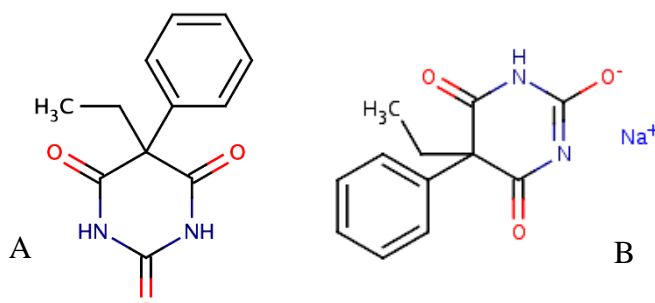


Fig. 2.2. Structura chimică 2D și denumirea IUPAC: A – Fenobarbital (5-ethyl-5-phenyl-2,4,6-pyrimidinetrione); B – Fenobarbital sodic (5-ethyl-5-phenyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidine sodium salt). *Cod ATC: N03A A02 – antiepileptice [72].*

Captopril. Preparatul este prezentat sub formă de acid Figura 2.3. *Sinonime: Captoprilum*

[INN-Latin]., Captopryl, L-Captopril. *Nume de brand*: Acediur, Aceplus, Acepress, Acepril și a.
Cod ATS: C09AA01- inhibitor al enzimei de conversie.

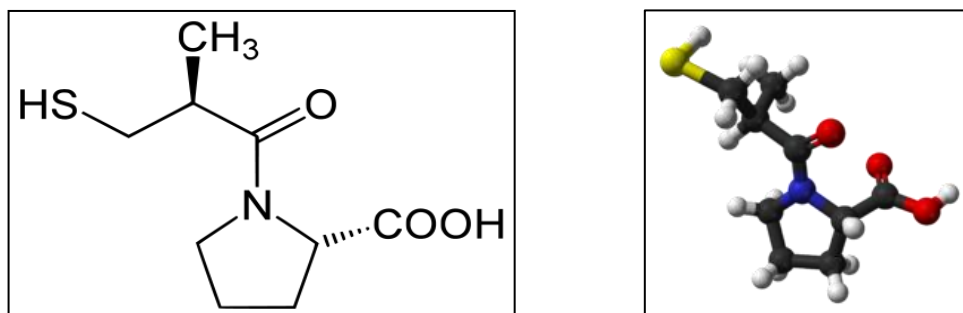


Fig. 2.3. Structura chimică 2D și 3D, denumirea IUPAC: *Captopril (2S) -1 - [(2S)-2-metil-3-sulfanylpropanoyl]. pyrrolidine-2-carboxylic acid* [72].

Substanțele auxiliare folosite în studiu: *celuloză microcristalină* (Avicel PH[®] 101, Buckton & Scott Ltd.); *lactoză monohidrat* (Pharmatose[®] 110M, BASF); *stearat de magneziu* (Magnesium stearate, Barlocher GmbH).

2.1.2. Metode de cercetare

A fost calculată cota parte de rețete pentru fiecare din substanțele active cel mai des întâlnite și repartizate pe grupe farmacoterapeutice.

Pentru evidențierea repetabilității rețetelor și calculul necesarului în vederea preparării în stoc a pulberilor conform prescripțiilor selectate a fost folosită metoda propusă de profesorul universitar Vladimir Safta [25]. Esența acestei metode constă în evidențierea zilnică a numărului de rețete pentru fiecare din prescripțiile magistrale selectate, totalizarea lunară și determinarea cotei fiecărei denumiri în numărul total de rețete recepționate pentru prepararea individuală.

În vederea facilitării studiilor biofarmaceutice se utilizează *regula lui LIPINSKI* sau „*regula celor 5*”. Pentru o biodisponibilitate (absorbție și permeabilitate) optimă a medicamentelor datele structural-moleculare trebuie să cuprindă următoarele cerințe: aria suprafeței polare $\leq 140 \text{ \AA}^2$; numărul total al legăturilor de rotație (flexibilitate moleculară) maxim 10; nu mai mult de 5 donori de hidrogen (atomi de N sau O cu unul sau mai mulți atomi de H); nu mai mulți de 10 acceptori de hidrogen (atomi de N sau O); masa moleculară sub 500 Da; ClogP < 5 sau MlogP < 4,15 (Moriguchi) [83].

Particularitățile de curgere ale pulberilor au fost apreciate prin gradul de compresibilitate al lui Carr; indicele Haussner și fluiditatea.

Particularitățile de curgere ale pulberilor au fost apreciate prin *gradul de compresibilitate al lui Carr* [50], obținut din raportul densităților volumetrice ale pulberilor până la și după tasare cu dispozitivul *model „545 P-AK-3”*. Pulberile, în prealabil uscate la 60⁰ C, au

fost cântărite cu o exactitate de 0,01 g (10,0 g) și amplasate în cilindru gradat. S-a determinat volumul (cm³) ocupat de pulberi până la și după tasare. S-a calculat densitatea volumetrică a pulberilor conform relației:

$$d_v = \frac{m_p}{V_p}, \quad \text{în care:} \quad (2.1)$$

d_v – densitatea volumetrică, g/cm³;

m_p – masa pulberii, g;

V_p – volumul pulberii, cm³.

Indicele Carr /IC/ a fost calculat conform relației:

$$IC = \frac{d_{vt} - d_{vi}}{d_{vt}} \times 100 \% , \quad \text{în care} \quad (2.2)$$

IC – indicele Carr (compresibilitatea, %);

d_{vi} – densitatea volumetrică inițială, g/cm³;

d_{vt} – densitatea volumetrică după tasare, g/cm³.

Capacitatea de curgere a pulberilor a fost evaluată conform datelor din Tabelul 2.1 [50].

Tabelul 2.1. Relația dintre IC și curgerea unei pulberi

N/o	Indicele Carr (compresibilitatea, %)	Capacitatea de curgere	Caracteristica curgerii
1.	5-11	Excelentă	Curgerea liberă a granulelor
2.	12-17	Bună	Curgerea liberă a granulelor pulverulente
3.	18-22	Acceptabilă	Granule pulverizate
4.	23-28	Slabă	Pulberi foarte fluide
5.	29-34	Slabă	Pulberi coezive fluide
6.	35-38	Foarte slabă	Pulberi coezive fluide
7.	>40	Extrem de slabă	Pulberi coezive

Pentru prevederea curgerii pulberilor a fost calculat și *indicele Haussner*, care se bazează pe raportul densității după tasare față de densitatea inițială (d_{vt}/d_{vi}). Pulberile cu frecare redusă între particule au indicele de aproximativ 1,2, această valoare fiind indice ale unei *curgeri ușoare*. La pulberile cu valoarea indicelui mai mare de 1,6 particulele posedă o coeziune mare și au, deci, o *curgere dificilă*.

Un alt indice care caracterizează capacitatea de curgere este *fluiditatea*, exprimată în g/s. Fluiditatea a fost determinată cu ajutorul dispozitivului cu pâlnie vibratoare *model „VP-12A”*. Pentru aceasta s-au luat 10,0 g de pulbere sau amestec de pulberi (uscate în prealabil la 60⁰ C) și s-a măsurat timpul în care toată cantitatea s-a scurs din pâlnie.

Pentru optimizarea compoziției amestecului de substanțe auxiliare conform celui mai bun

indice de fluiditate s-a folosit metoda de analiză regresională multiplă (ARM) de planificare a experiențelor, utilizând design-ul factorial 3^2 (DF) [2,15,40].

Umplerea capsulelor operculate cu pulberi a fost efectuată la dispozitivul de condiționare în capsule model Feton Fastlock Kit – 200 (Fig. 2.4).

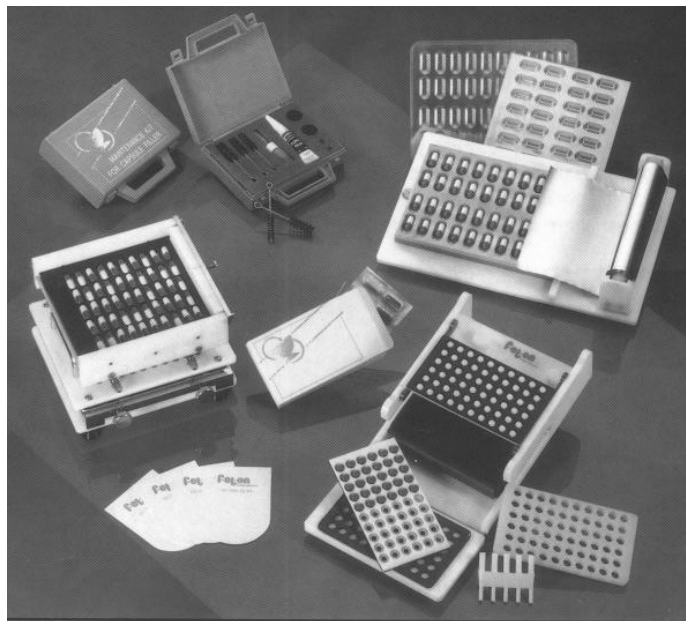


Fig. 2.4. Set de dispozitive și accesorii “Feton” pentru umplerea, acoperirea și ambalarea în blistere a capsulelor operculate (sursa de informare: prospectul firmei “Feton International”, Belgia)

2.2. 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 [6,23].

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. De regulă, ele se prepară reieșind din formele farmaceutice industriale (comprimate și capsule), care conțin doze pentru adulți și diferite substanțe auxiliare, inclusiv formatori de film, coloranți, aromatizanți, edulcoranți ș.a., care nu sunt recomandate de a fi folosite pentru copii [26].

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.

Conform investigațiilor efectuate în secțiile de producere ale farmaciilor luate în studiu

cel mai frecvent sunt solicitate pulberile pentru copii, care conțin până la 3-4 variante de doze conform vârstei. În majoritatea cazurilor, medicii de familie indică prescripții individuale cu conținut de pulberi, prezentate în tabelul A 1.1 (Anexa 1).

Din cele 12 mii de rețete luate în studiu ponderea prescripțiilor pentru substanțele medicamentoase este diferită. Rezultatele sunt prezentate în Figura 2.5.

Conform datelor prezentate, ponderea covârșitoare în rețetură (44%) o ocupă 3 substanțe medicamentoase, dintre care 20% sunt prescripții cu *fenobarbital*, 13% – cu *captopril* și 11% – cu *veroșpiron* (*spironolactonă*), urmate de cinarizină (6%) și cloropiramin (5%) [26].

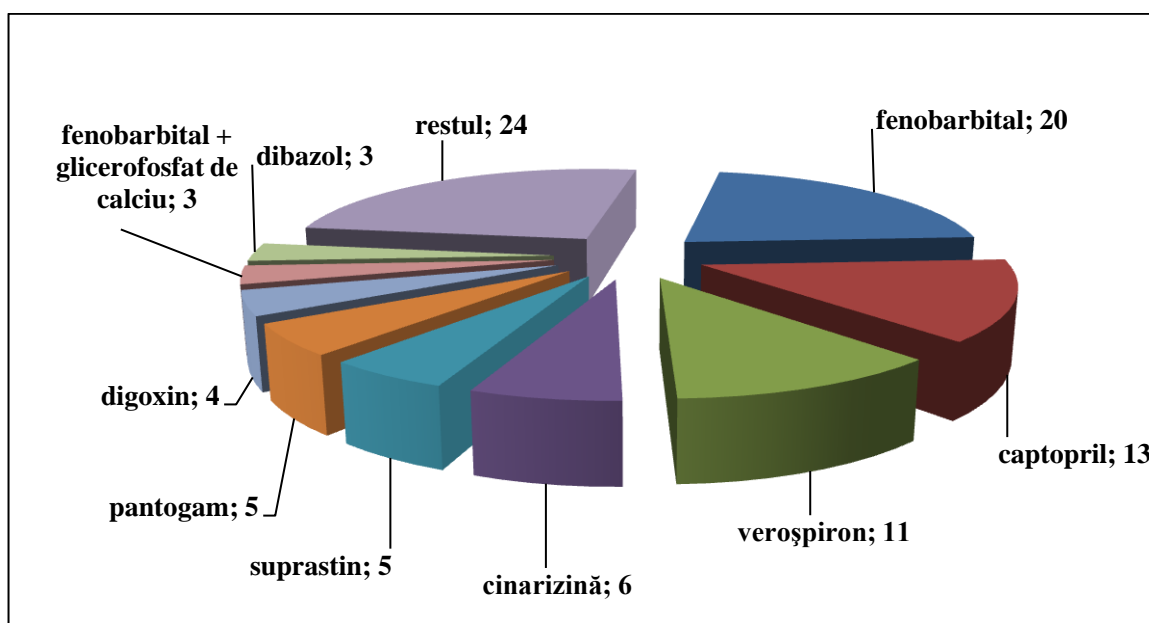


Fig. 2.5. Ponderele substanțelor medicamentoase prescrise în pulberi pentru copii (%)

De asemenea a fost efectuată clasificarea substanțelor medicamentoase prescrise pentru copii conform grupelor farmacoterapeutice. Rezultatele sunt prezentate în Figura 2.6.

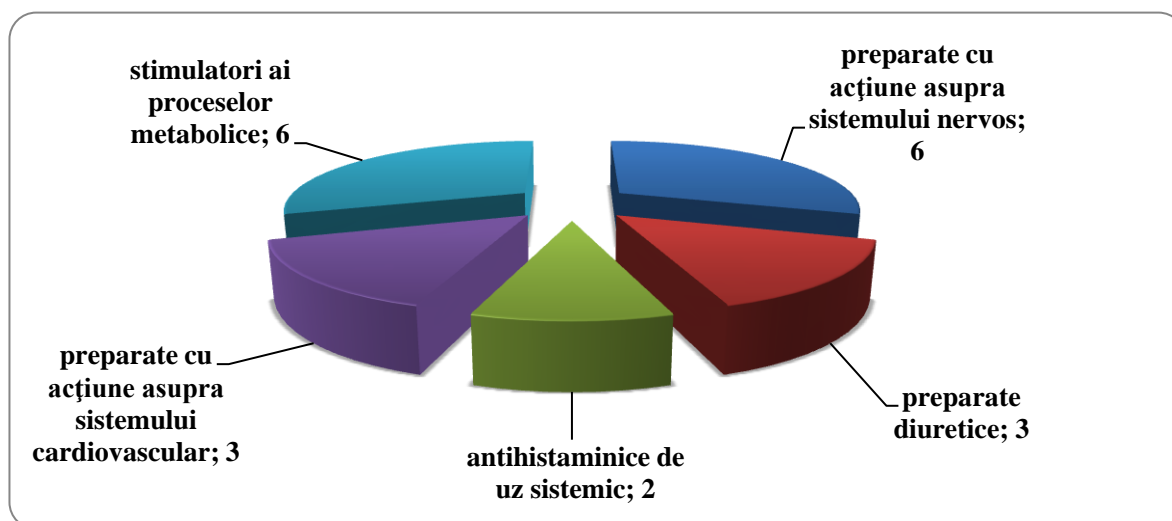


Fig. 2.6. Numărul substanțelor medicamentoase repartizate conform grupelor farmacoterapeutice (absolut)

Cele mai numeroase grupe (6 preparate) prezintă stimulatorii proceselor metabolice: magne-B₆ (minerale + vitamine), orotat de potasiu (hepatoprotector), acid glutamic (aminoacid, neurometabolic), pancreatină (digestiv, enzimă), riboxină (vasodilatator și anabolizant cardiac), acid lipoic (coferment, antioxidant) și preparatele cu acțiune asupra sistemului nervos (6 preparate): cinarizină (preparat antivertigo), diazepam (psiholetic), acid hopantenic, piracetam și cavinton (psihostimulante și nootrope), *fenobarbital* (anticonvulsivant, sedativ, hipnotic) [26].

Unele substanțe medicamentoase se administrează începând din primele zile ale nou-născutului, cum ar fi pregătirea copiilor pentru vaccinare, cărora li se administrează sub formă de pulberi *fenobarbital* 0,005 g și clorpiramin 0,006 g.

Un alt exemplu îl oferă receptura extemporală din secția de producere a farmaciei universitare a USMF “Nicolae Testemițanu”, conform căreia se prepară pulberi pentru copii la solicitările Centrului de Chirurgie a Inimii (SCR) pentru secția chirurgia malformațiilor cardiace congenitale și cea de anestezie și reanimare. Aceste secții au necesitate permanentă de pulberi cu conținut de *veroșpiron*, *fenobarbital* și *captopril* în doze terapeutice mici, care sunt administrate copiilor, începând cu a 4-a zi de viață a nou-născutului până la vârsta de 6 ani în cazuri de pregătire pentru intervenții chirurgicale și ca tratament postoperatoriu. 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 3 mg, *veroșpiron* – de 1mg; 3 mg și 8 mg, *fenobarbital* – 5 mg și 7,5 mg, digoxin – 0,02 mg și 0,03 mg.

S-au analizat prescripțiile des repetabile cu conținut de *spironolactonă* 6 mg și 12 mg *fenobarbital* 5 mg, *captopril* 1 mg, 2 mg și 3 mg pe anii 2010 și 2013. Rezultatele acestor analize sunt prezentate în Figurile 2.7 și 2.8.

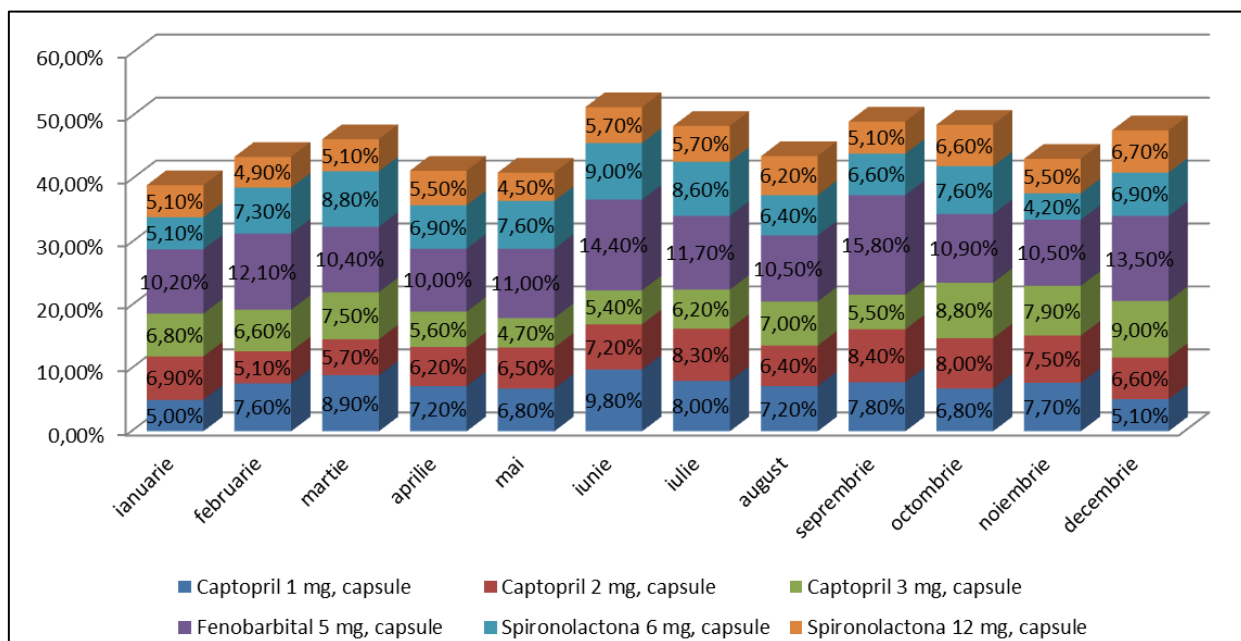


Fig. 2.7. Repetabilitatea rețetelor (%) prescrise în anul 2010 (%).

Datele din Figura 2.8. denotă faptul depășirii limitei de 5%, care se consideră prescripție des repetabilă pentru toate medicamentele supuse analizei [25]. Cea mai mare repetabilitate o posedă prescripțiile cu *fenobarbital 5 mg* (11,7%) anual și cea mai mică repetabilitate o posedă prescripțiile cu *spironolactonă 12 mg* (5,5%). Diagrama prezentată permite să evidențiem dinamica prescripțiilor, precum și aspectul sezonier al acestor prescripții, astfel prescripțiile cu *fenobarbital 5 mg* posedă o cerere mai mare în trimestrul III cu o rată de 15,8%, iar repetabilitatea cea mai mică o posedă în trimestrul II cu o rată de 10%, deci primăvara - au o cerere mai mică, iar toamna – mai mare.

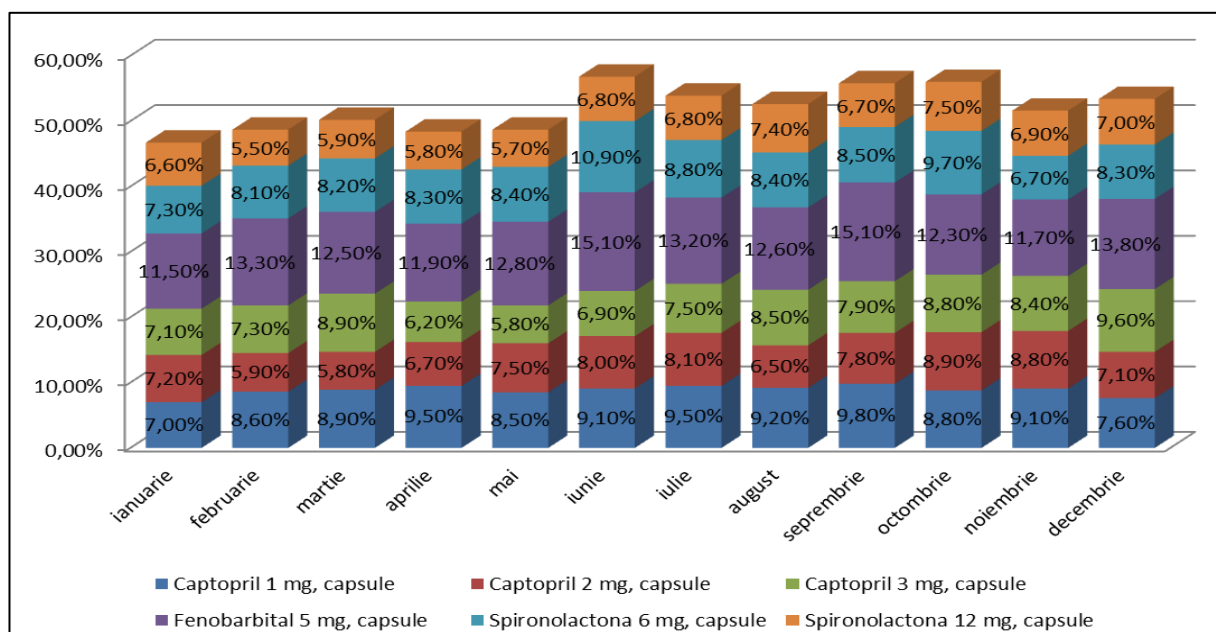


Fig. 2.8. Repetabilitatea rețetelor prescrise în anul 2013 (%).

Repetabilitatea s-a studiat în dinamică pe parcursul cercetării, 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 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 6mg* de la 7% până la 8,5% și *spironolactonă 12mg* 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 selectate în studiu.

Comprimatele și drajeurile sunt acoperite cu straturi protectoare, având o acțiune bine determinată în organism. La folosirea lor în calitate de materii prime pentru prepararea pulberilor învelișurile, la sfărâmare, sunt înlăturate. Pe lângă aceasta, comprimatele și drajeurile conțin de la 5 până la 10 substanțe auxiliare care nu pot fi inactive pentru copii.

S-a efectuat și un studiu al compoziției comprimatelor referitor la sortimentul de

substanțe auxiliare folosite la fabricarea lor, prezentând câteva exemple. Astfel, comprimatele Veroșpiron 25 mg conțin: *spironolactonă* (substanța activă) – 25 mg și următoarele substanțe auxiliare: lactoză anhidră (diluante), celuloză microcristalină (glisante), amidon de grâu (glisante), hidroxipropilmetilceluloză (formator de film), polietilenglicol (antiaderent), povidon (aglutinant), stearat de magneziu (lubrifiant), oxid de fier (colorant), dioxid de titan (colorant), aromatizatori. Comprimatele cu diazepam (2 mg, 5 mg și 10 mg) conțin următoarele substanțe auxiliare: lactoză monohidrat (diluante), amidon de cartofi (glisante), polisorbate-80 (tensioactiv), celuloză microcristalină (glisante, antiaderent), stearat de magneziu și talc (lubrifiant) (sursa: prospectele la aceste medicamente).

Pentru înlăturarea acestor inconveniente este strict necesar de optimizat tehnologia formelor farmaceutice magistrale pentru copii și implementarea lor în secțiile de producere ale farmaciilor. Ca o alternativă a comprimatelor poate fi prepararea pulberilor din substanțe medicamentoase în dozele respective conform solicitărilor cu folosirea doar a unui număr minim de substanțe auxiliare și eliberate din farmacii în capsule operculate. Ulterior, pulberea din capsule poate fi administrată la copii cu ceai sau sirop. Pentru aceasta se pot implementa mașinile semiautomate sau automate de încapsulat de o productivitate înaltă. Avantajele ar fi următoarele:

- excluderea din prescripție a substanțelor auxiliare nedorite;
- efectuarea unei dozări exacte a substanței active;
- respectarea regulilor sanitaro-igienice de preparare a pulberilor (eliberarea în capsule operculate);
- standardizarea procesului tehnologic;
- efectuarea controlului calității respectiv.

Astfel, în rezultatul studiului recepturii magistrale pentru copii au fost selectate pentru cercetare următoarele substanțe medicamentoase: *spironolactonă*, *fenobarbital* și *captopril*.

În continuare a fost efectuat un studiu de evaluare biofarmaceutică, referitor la argumentarea formulării acestor substanțe medicamentoase în forme farmaceutice dozate pentru uz oral.

2.3. Evaluarea biofarmaceutică a substanțelor medicamentoase selectate

În studiile biofarmaceutice este importantă identificarea și evaluarea proprietăților moleculare, care reduc biodisponibilitatea formelor medicamentoase administrate pe cale orală. Analizând datele structural-moleculare ale *fenobarbitalului*, *fenobarbitalului sodic*, *spironolactonei* și *captoprilului* (Tab.2.2) putem spune că, acestea nu depășesc limitele valorilor în baza regulii lui C. A. Lipinski. Astfel, administrarea acestor medicamente pe cale orală, nu ar crea dificultăți de absorbție și permeabilitate intestinală.

Tabelul 2.2. Datele structural-moleculare ale substanțelor medicamentoase

N/o	Parametri	<i>Fenobarbital</i>	<i>Fenobarbital sodic</i>	<i>Spironolactonă</i>	<i>Captopril</i>
1	Masa moleculară (Da)	232,24	254,22	416,5730	217,28
2	Aria suprafeței polare a moleculei (Å ²)	75,27	81,59	60,44	96,41
3	Suma donozilor de protoni (OH+NH)	2	1	0	1
4	Suma acceptorilor de protoni (N+O)	5	5	3	4
5	Numărul total al legăturilor de rotație	2	2	2	3

Un alt parametru important pentru o biodisponibilitate maximă a medicamentelor administrate pe cale orală este *constanta de ionizare* (pKa – valoare intrinsecă, caracteristică fiecărei substanțe medicamentoase în parte) (vezi Tab. 2.3). În urma dezagregării capsulei și după eliberarea substanței medicamentoase în tractul gastro-intestinal are loc dizolvarea acesteia. La pasajul substanței medicamentoase în soluție, grație proceselor de difuzie are loc transferul *produselor de ionizare* a substanței prin mucoasa peretelui tractului gastro-intestinal. În acest fel, gradul de ionizare este dependent în mare măsură de constanta de ionizare a substanței medicamentoase și de valoarea pH-ului la locul de absorbție. De regulă, *forma neionizată* a substanței este *liposolubilă și absorbabilă* [5,12,19,86].

Tabelul 2.3. Parametrii farmaceutici și biofarmaceutici ai substanțelor medicamentoase

N/o	Parametri	<i>Fenobarbital</i>	<i>Fenobarbital sodic</i>	<i>Spironolactonă</i>	<i>Captopril</i>
1	Proprietăți fizice	Pulbere cristalină de culoare albă, cu gust slab amar, fără miros. Foarte puțin solubil în apă rece (1:1000).	Pulbere cristalină sau granule de culoare albă, fără miros. Foarte ușor solubil în apă (1:10).	Pulbere albă sau alb-gălbuie. Practic insolubilă în apă.	Pulbere cristalină de culoare albă sau alb gălbuie, cu miros caracteristic sulfuros. Solubil în apă rece (160 mg/ml).
2	Temperatura de topire	174-178 °C	175 °C	134,5 °C	106 °C
3	pKa	7.4	7,4	6.0	3,4 (grupe carboxilice),9,8 (grupe tiolice)
4	pH-ul soluției apoase	5,0 – 6,0	9,2 – 10,2	-	2,0-2,6
5	cLogP	0,642	0,587	3,1 (teoretic) 3,4(exp.)	0,34
6	MLogP	0,780	Nu este determinat	3,4	0,64
7	LogD	calculată=1,51 ; experim. = 1,14	Nu este determinat	-	- 0,81
8	cLogS	- 2,802	- 2,866	-5,32 (teoretic) -4,28 (exp.)	- 1,68

În acest mod, scopul biofarmaciei constă în a argumenta formularea unei forme medicamentoase capabile să ofere organismului o cantitate maximă de substanță medicamentoasă nemodificată (neionizată) din doza declarată pe unitatea farmaceutică (comprimat, capsulă, supozitor etc.), disponibilă pentru absorbție [19,20]. Folosind ecuația pentru a calcula procentul molar de forme ionizate [5] s-au efectuat calculele modificărilor raportului formelor ionizate și neionizate ale substanțelor medicamentoase în diverse segmente ale tractului gastrointestinal (Tab.2.4).

Atât în stomac (99,99%), cât și în duoden (96,2%) se găsește un procent destul de mare a formei neionizate a substanței active - *fenobarbital* disponibil pentru absorbție, grație lipofilității înalte care trece ușor membrana lipidică [27,30,31].

În intestin procentajul este mai mic (44,2%), însă destul pentru o absorbție eficientă și rapidă. În sânge raportul acestor forme este de 1:1. Prezența a 50% din întreaga formă neionizată prezentă în sânge permite și o traversare eficientă a barierei hematoencefalice [27,30,32].

Forma neionizată a *spironolactonei* se găsește în procentaj mai ridicat în stomac (99,99%) și în duoden (50,0%). Evaluarea pentru *captopril*, după grupele tiolice, a demonstrat că, la toate nivelele segmentelor tractului gastrointestinal, cât și în sânge, este prezent un procent destul de mare al formelor neionizate disponibile pentru absorbție, datorită gradului de lipofilitate înalt, ce traversează ușor membrana lipidică. Prezența a 99,6% din forma neionizată în sânge permite o trecere ușoară prin bariera hematoencefalică [27,30,32].

Tabelul 2.4. Raportul formelor neionizate (%) și ionizate (%) ale substanțelor medicamentoase în diferite segmente ale tractului gastro-intestinal și plasma sanguină

Segmentul TGI/pH	Stomac (pH = 2,0)	Duoden (pH = 6,0)	Intestinul subțire (pH = 7,5)	Sânge (pH = 7,4)
<i>Fenobarbital</i>				
Forma neionizată	99,99	96,2	44,2	50,0
Forma ionizată	4×10^{-4}	3,8	55,8	50,0
<i>Spironolactonă</i>				
Forma neionizată	99,99	50,0	3,06	3,82
Forma ionizată	1×10^{-2}	50,0	96,93	96,17
<i>Captopril, pentru pKa-3,4 (grupe carboxilice)</i>				
Forma neionizată	96,17	0,25	88,82	0,01
Forma ionizată	3,83	99,75	11,18	99,99
<i>Captopril, pentru pKa-9,8 (grupe tiolice)</i>				
Forma neionizată	99,99	99,98	99,005	99,6
Forma ionizată	$1,6 \times 10^{-6}$	0,016	0,995	0,4

2.4. 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 [14,16,77]. În cele mai multe tipuri de mașini de umplut capsule, materialul este condiționat la volum. În cazul mașinilor *Lilly, Parker-Davis, Hofliger-Karg, Perry și Osaka (tipul 1)*, pulberile trebuie să prezinte o curgere liberă, iar pentru mașinile *Zanasi, Macofar, Farmatic și mG2 (tipul 2)* materialul trebuie să prezinte o coeziune suficientă pentru a păstra forma de compact în timpul introducerii în corpul capsulei [77,95].

O problemă aparte pentru soluționare este încorporarea cantităților mici de substanțe active. În acest caz, partea principală a amestecului o vor constitui diluanții. Lactoza microgranulată, lactoza fină, 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, este necesar de luat în considerație proprietățile fizice ale componentelor [8,59,67,94].

Astfel, scopul acestui studiu a fost de a selecta substanțele auxiliare adecvate formulării conținutului capsulelor operculate cu *spironolactonă, fenobarbital și captopril* [31,33].

La etapa inițială de optimizare s-a determinat indicele Carr pentru substanțele auxiliare de bază utilizate în experiență: celuloză microcristalină și lactoză monohidrat. Conform indicelui Carr (tab. 2.5), substanțele auxiliare studiate posedă următoarele capacități de curgere: lactoza fină are o curgere bună, iar celuloza microcristalină - curgere acceptabilă. Conform indicelui Haussner ambele pulberi posedă curgere ușoară, având valori de 1,21 și 1,28 respectiv (Tab.2.5) [33].

Tabelul 2.5. Evaluarea capacității de curgere a substanțelor auxiliare

Nr d/o	Denumirea substanței auxiliare	Caracteristicile fizice ale pulberilor				Indicele Carr, %	Indicele Haussner
		Volumul inițial al pulberii (V_0), cm^3	Volumul pulberii după tasare (V_t), cm^3	Densitatea volumetrică inițială (d_{vi}), g/cm^3	Densitatea volumetrică după tasare (d_{vt}), g/cm^3		
1	Lactoză fină	7,733 $\pm 0,21$	6,400 $\pm 0,09$	0,646 $\pm 0,017$	0,781 $\pm 0,011$	17,28	1,21
2	Celuloză microcristalină	13,75 $\pm 0,19$	10,717 $\pm 0,44$	0,364 $\pm 0,005$	0,466 $\pm 0,02$	21,89	1,28

În baza datelor obținute au fost formulate preventiv 5 serii de amestec de pulberi pentru capsule cu *fenobarbital*, prezentate în Tabelul 2.6.

Tabelul 2.6. Formulele capsulelor operculate cu *fenobarbital*

Denumirea componentelor	Codul formulelor/ cantitățile componentelor, mg				
	F1	F2	F3	F4	F5
Fenobarbital	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Celuloză microcristalină	20,0	74,0	64,0	54,0	44,0
Lactoză fină	74,0	20,0	30,0	40,0	50,0
Stearat de magneziu	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Valorile parametrului de optimizare					
Fluiditatea g/s	8,56±0,06	6,96±0,08	5,56±0,09	5,10±0,05	7,27±0,08

Fluiditatea (g/s) pentru 9 serii (C₁ până la C₉) 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. 2.7) [31, 33].

Tabelul 2.7. Designul factorial deplin 3²

Codul loturilor	Nivelele variabile în loturile codificate		Fluiditatea g/s
	X ₁ (mg)	X ₂ (mg)	
C ₁	-1	-1	8,56±0,06
C ₂	-1	0	6,29±0,10
C ₃	-1	+1	4,20±0,07
C ₄	0	-1	7,27±0,08
C ₅	0	0	5,92±0,09
C ₆	0	+1	3,79±0,09
C ₇	+1	-1	6,96±0,08
C ₈	+1	0	5,56±0,09
C ₉	+1	+1	5,10±0,05
Codurile valorilor	X ₁ (celuloză microcristalină, 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

Coefficienții de estimare pentru fluiditate sunt prezentați în Tabelul 2.8., iar rezultatele analizei variabilelor (ANOVA) – în Tabelul 2.9.

Tabelul 2.8. 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 2.9. Rezultatele ANOVA (Analysis of variance)

	DF	SS	MS	F	R2
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		

Realizând matricea planului multifactorial, folosind ecuația polinomială de ordinul 2 s-a obținut ecuația regresiei liniare a procesului de optimizare pentru fluiditate (ec.2.3.). S-a urmărit obținerea unei valori a fluidității cât mai mare posibil (Y).

$$Y = 12,422 - 0,526X_1 - 0,752X_2 + 0,028X_1X_2 + 0,018X_1^2 + 0,012X_2^2 \quad (2.3)$$

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) [31, 33].

În calitate de lubrifianț 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 2.10.

Tabelul 2.10. Formulele capsulelor operculate cu *fenobarbital*, *spironlactonă* și *captopril*

Denumirea substanțelor auxiliare	Denumirea substanțelor medicamentoase și cantitățile în mg					
	<i>Fenobarbital</i>	<i>Spironolactonă</i>		<i>Captopril</i>		
	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

2.5. Condiționarea pulberilor dozate în capsule operculate

Pentru realizarea unei dozări corecte este important ca amestecul de pulberi care se introduce în capsule să aibă o curgere corespunzătoare, care să asigure umplerea rapidă și uniformă. Mărimea particulelor (granulometria) se adaptează tipului dispozitivului de umplere și dimensiunilor capsulelor. Particulele trebuie să fie, pe cât este posibil, de aceeași mărime. Fluiditatea pulberilor poate fi ajustată prin adăugare de talc, stearat de magneziu sau aerosil sau prin granulare prealabilă (în special la umplerea în industrie). În general, descompunerea capsulelor în sucul digestiv se petrece rapid, însă uneori pulberea din interior are tendința de a se întări și în asemenea cazuri se pot adăuga adjuvanți, care favorizează dispersarea [6].

În farmacii și laboratoare de microproducere umplerea capsulelor se face manual cu ajutorul unor dispozitive speciale (set de plăci) sau mașini semiautomate.

În cazul umplerii prin turnare și nivelare, așa cum se procedează de obicei în farmacii, este necesar să se cunoască densitatea aparentă a materialului, pentru a alege capsule de talia corespunzătoare, iar volumul de pulbere dintr-o capsulă plină să conțină doza exactă de medicament. Uneori se adaugă un diluant (cel mai frecvent lactoză), pentru a se realiza umplerea completă, și, respectiv, dozarea corectă.

În farmacie, pentru umplerea capsulelor operculate, se folosește un dispozitiv denumit “gelulier”. Etapele procesului de umplere sunt prezentate în Figura 2.9.

Umplerea manuală. La dispozitivele de condiționat pulberi „Feton” se pot efectua operațiile de *deschidere*, *umplere*, *închidere*, *eventual de acoperire și ambalare* în blister a capsulelor operculate pentru 60,100,120 sau 200 de capsule, concomitent.

Gelulierul constă dintr-o placă fixă de formă pătrată (suportul) și un set de plăci mobile (platouri), de asemenea pătrate și de aceleași dimensiuni cu suportul, care se pot schimba una cu alta, având fiecare un anumit număr de orificii (60, 100, 120 sau 200) cu diametrul corespunzător mărimii capsulelor.

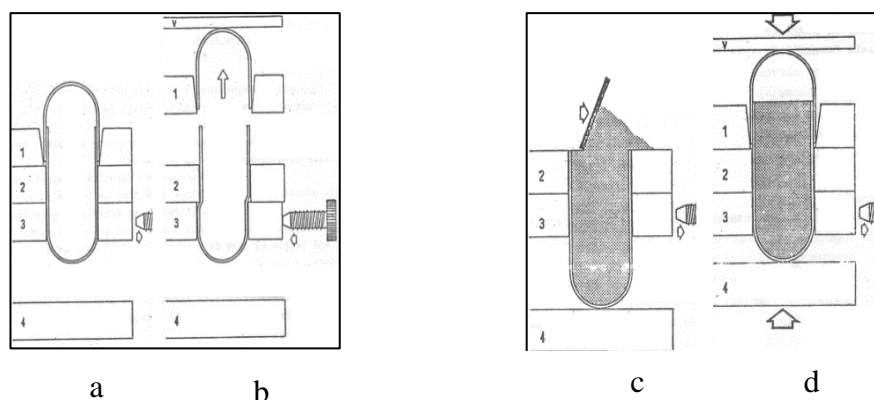


Fig. 2.9. Etapele umplerii capsulelor operculate la “geluliere”: a – introducerea capsulelor închise în alveole; b – blocarea corpului și deschiderea capsulei (ridicarea capacului); c – umplerea corpului capsulei prin nivelare; d – închiderea capsulei; 1 – platou superior; 2 – platou mediu; 3 – platou inferior; 4 – suport; 5 – placă mobilă; 6 – șurub de deplasare a platoului [23].

În funcție de mărimea (talie) capsulelor se alege placa mobilă respectivă și se așază deasupra plăcii fixe. Placa cu orificii se poate deplasa în plan vertical și se poate roti în jurul suportului fie prin rotație în jurul unei axe, fie printr-un sistem de polițe, care permit mișcarea pe verticală și totodată o deplasare pe orizontală de o anumită amplitudine.

Descrierea procesului tehnologic. Prepararea și condiționarea pulberilor în capsule operculate se efectuează în condiții aseptice.

Pregătirea spațiilor de producție, a utilajului și personalului. Spațiul de producție trebuie să fie igienizat corespunzător pentru asigurarea calității produselor avizate. *Pereții* se spală cu apă și săpun lichid înainte de producerea fiecărei serii de produs. *Geamurile și ușile:* se spală cu apă și detergenți (Ajax cu amoniac și Ajax cu formol, alternativ) înainte de producerea fiecărei serii de produs. *Spălarea meselor și rafturilor* se efectuează după finisarea fiecărei operații, perie, apă și detergent ecologic necoroziv (Lotos, Axion, Salvamani, Pur ș.a.). Se clătește cu apă pentru înlăturarea urmelor de detergent; se dezinfectează cu soluție de peroxid de hidrogen 6% sau soluție de Cloramină “B” 1%. *Pardoselile* se spală cu apă și detergenți (Lotos, Axion lichid, Rex, Pur ș.a.) și se clătesc cu apă. După spălare, pardoselile se dezinfectează cu apă, în care se introduc, alternativ, soluții bactericide și fungicide (soluție de peroxid de hidrogen 6%, Ajax-clor, Bromocet sau a.).

Mediul. Aseptizarea se efectuează de fiecare dată înaintea începerii proceselor de producție conform procedurii de asigurare a clasei de puritate „D” – care corespunde clasei 100 000 M 5.5, ISO 7 (camera de cântărire, preparare și condiționare).

Curățirea și întreținerea echipamentului tehnologic și auxiliar. Malaxor Erweka, mașina de condiționare în capsule model Feton Fastlock Kit – 200, blister- manual model Feton, vase și oale

inox de diverse capacități; veselă (spatule, lingurițe); mensuri (emailate, din sticlă); site.

După finisarea fiecărei etape din fluxul tehnologic (când e cazul) sau după terminarea fiecărei serii de produs, obligatoriu se efectuează următoarele operații de curățire și întreținere: echipamentul se spală cu peria și detergenți necorosivi (Axion, Salvamani ș.a.). Pentru îndepărtarea urmelor de detergent, echipamentul se clătește sub jet de apă, se dezinfectează cu o soluție de peroxid de hidrogen 6%. Uscarea se efectuează în încăperi asigurate cu curent de aer cald sau etuve. Echipamentul auxiliar spălat și uscat se etichetează cu eticheta care conține semnătura persoanei ce a efectuat operațiile și specificarea "Curat". Echipamentul tehnologic curat, dezinfectat, uscat și verificat tehnic, pregătit pentru un nou produs sau o nouă serie, se etichetează cu etichete, care conțin următoarele specificații: *data, ora, semnăturile operatorului și a personalului tehnic de întreținere și menținerea: "Curat-verificat"*. Seria este schimbată de către farmacist, care aplică eticheta pe aparate cu următoarele specificații: *data; denumirea produsului; seria de fabricație; semnătura farmacistului*.

Pregătirea personalului antrenat în procesul de producere. Procedurile se efectuează conform indicațiilor din „Reguli și normative sanitaro-epidemiologice privind amplasarea, dotarea și exploatarea întreprinderilor și instituțiilor farmaceutice”, aprobate de ordinul MS și PS la 29.09.2005, nr. 01.10.32.1-5. Personalul antrenat la etapele de cântărire, preparare și condiționare trebuie să fie echipat cu echipament de unica folosință.

Recepția materiei prime. Materia primă, în cantități suficiente pentru fabricarea unei serii, este transmisă de la depozitul de materie primă spre sectorul de producere, unde la intrare în ecluza de trecere se igienizează repetat cu soluții dezinfectante de nipagin sol. alcoolică 1% sau soluție de peroxid de hidrogen 6% sau alcool etilic 70% (la necesitate sunt folosite soluții de detergenți cu substanțe dezinfectante). La recepție, de asemenea, se verifică integritatea ambalajului exterior recepționat (prezența fisurilor, deteriorărilor, starea igienică) și prezența certificatelor de calitate eliberate de LCCM al AM DM. În cazul când acestea sunt satisfăcătoare, materiile prime sunt transmise spre camera de cernere și cântărire.

Cernerea materiei prime. Pulberile se cern prin site de inox cu mărimea porilor de 0,8 mm.

Cântărirea materiei prime. Se cântărește materia primă (toate ingredientele) conform calculelor făcute preventiv pentru o serie. Se verifică starea de igienizare a utilajului de cântărire, care trebuie să fie curat și etichetat cu eticheta „Utilaj curat”, exactitatea funcționării cântarelor (dacă e cazul se fac corecțiile necesare). Se verifică exactitatea cântării. Pe fiecare recipient cu materia primă cântărită se fixează eticheta „Acceptat” cu semnătura persoanei responsabile și data.

Amestecarea pulberilor. În malaxor se toarnă triturația de substanțe medicamentoase cu lactoză monohidrat preparată în prealabil la mojar cu respectarea raportului dintre ingrediente

(1:5), se amestecă timp de 15 min. La amestecul obținut se adaugă treptat restul de lactoză monohidrat, celuloza microcristalină și stearatul de magneziu și se amestecă timp de 30 min. După aceasta se efectuează controlul calității conform MFT.

Condiționarea în capsule operculate. Se îndeplinește cu ajutorul mașinii de condiționat în capsule operculate conform procedurii operaționale (vezi algoritmul de mai jos). Se verifică gradul de igienizare a mașinii, starea tehnică și funcționarea. Operatorul verifică masa medie a capsulelor cu ajutorul balanțelor electronice marca AD 200. Produsul vrac se depozitează în carantină, pentru care se efectuează analiza de laborator.

La început, placa mobilă perforată se găsește la nivelul cel mai înalt față de suport și este așezată exact deasupra (se suprapune perfect) acestuia. La prima etapă capsulele închise se toarnă pe placa superioară și se efectuează încărcarea și orientarea capsulelor Figura 2.10 (1,2), apoi deschiderea și înlăturarea capacelor Figura 2.10 (3,4).

Se introduc corpurile capsulelor în alveole, în care intră complet (dacă se alege placa adecvată), aflându-se cu deschiderea la nivelul suprafeței plăcii mobile (nu trebuie să depășească suprafața plăcii). Cantitatea de pulbere ce trebuie introdusă, se așază deasupra și se aduce cu o spatulă în orificii prin nivelare Figura 2.10 (5).

După umplerea completă (în prealabil se știe cu exactitate cât material este necesar pentru umplerea capsulelor) placa mobilă prin rotire se coboară la nivelul inferior, poziție în care capsulele se ridică suficient în orificii pentru a se putea pune capacele Figura 2.10 (6), operație realizată, de obicei, tot manual. După închidere, placa superioară se mai rotește și coboară la nivelul cel mai de jos, la care capsulele ies complet din orificii Figura 2.10 (7). În caz de necesitate capsulele sunt acoperite cu material enterosolubil, folosind dispozitivul de acoperire din set Figura 2.7 (8,9). Ambalarea în blistere se face cu dispozitivul din set Figura 2.10 (10,11). În cele din urmă blisterele sunt ambalate în cutii pliante de carton inscripționate Figura 2.10 (12).

Ambalarea capsulelor în blistere. Capsulele se condiționează câte 15 în blister la mașina de blisterizare manuală „Feton”. Se verifică la fiecare ½ de oră umplerea corectă a blisterelor și etanșeitatea acestora. După obținerea Certificatului de calitate corespunzător, capsulele se transferă la ambalarea primară.

Ambalarea colectivă în cutii de carton. Câte 2 blistere a câte 15 capsule cu prospectul pentru administrare se ambalează manual în cutii pliante de carton inscripționate corespunzător MFT aprobate. Ambalajele individuale se ambalează manual în cutii de carton și se etichetează cu eticheta colectivă inscripționată corespunzător MFT.

Controlul calității. Se efectuează conform MFT.

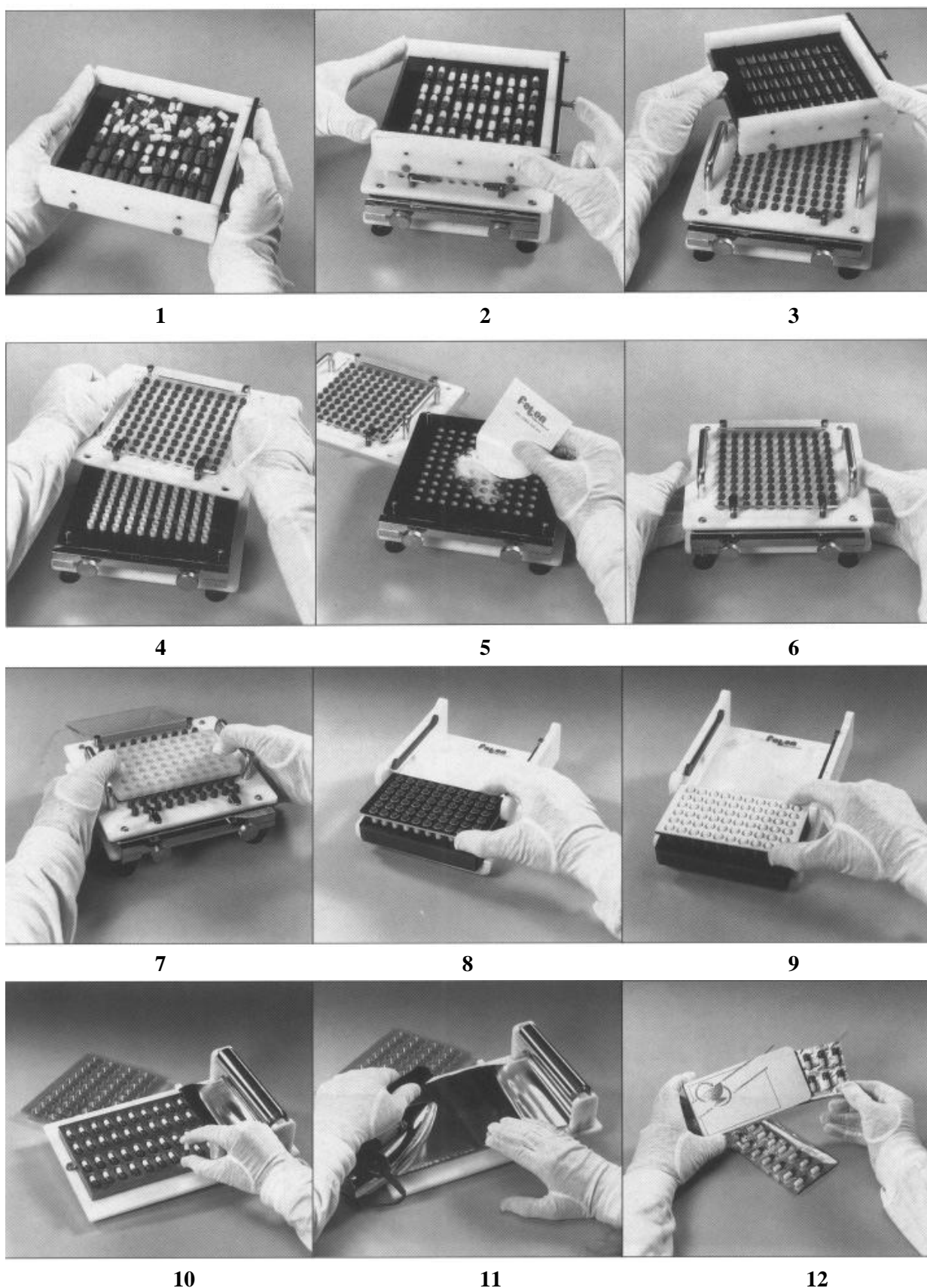


Fig. 2.10. Etapele procesului de lucru cu gelulierul „Feton” (sursa de informare: prospectul firmei “Feton International”, Belgia)

2.6. Concluzii la capitolul 2

Analiza a 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 cu substanțe medicamentoase frecvent repetabile, dintre care ponderea cea mai mare în receptură (44%) o ocupă 3 substanțe medicamentoase: 20% sunt prescripții cu *fenobarbital*, 13% – cu *captopril* și 11% – cu *spironolactonă*.

Pentru prescripțiile cu *fenobarbital* 5 mg, repetabilitatea pe perioada ultimilor 4 ani, a crescut 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%.

Parametrii principali structural-moleculari ai *spironolactonei*, *fenobarbitalului* 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 prezintă probleme de absorbție în tractul gastro-intestinal.

În rezultatul analizei designului factorial deplin 3^2 a fost argumentat raportul optimal al cantităților de celuloză microcristalină și lactoză fină, care permit obținerea valorilor scontate ale fluidității amestecului de pulberi pentru formularea capsulelor. Toate prescripțiile cu *spironolactonă*, *fenobarbital* și *captopril*, indiferent de doză, conțin câte 20 mg de celuloză microcristalină, 1 mg de stearat de magneziu și lactoză până la 100 mg, în funcție de doză.

Pentru formulele capsulelor operculate cu *spironolactonă*, *fenobarbital* și *captopril* au fost descrise etapele fluxului tehnologic de preparare a pulberilor în serii mici, în condiții de farmacie, cu utilizarea dispozitivului manual „Feton”.

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

3.1. Materiale și metode de cercetare

3.1.1. Materiale de cercetare

Forme farmaceutice: capsule operculate cu conținut de *spironolactonă* 6 mg și 12 mg; capsule operculate cu conținut de *fenobarbital* 5 mg; capsule operculate cu conținut de *captopril* 1 mg, 2 mg și 3 mg, preparate manual cu ajutorul dispozitivului "Feton".

Pentru cromatografia în strat subțire s-a folosit placa cromatografică Silicagel HF₂₅₄ cu dimensiunile 10 x 15 cm.

Reactivi: cloroform R, butilacetat R, alcool etilic 96% R, nitrat de cobalt R, nitrat de argint R, sulfat de cupru R, metanol R, clorură de sodiu R, tetraborat de sodiu R, acid boric R, hidroxid de sodiu R, acid acetic glacial R, acetat de sodiu R, timolftaleină R, filtru de hârtie „bandă albastră”, filtru cu membrană 45 μm; filtru din capron Millipore XF 5423050 (0,2-0,45 μm).

Pentru fenobarbital: *impuritatea A* (5RS)-5-Ethyl-2,6-diimino-5-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyrimidin-4(3H)-one; *impuritatea B* – (5RS)-5-Ethyl-6-diimino-5-phenyl-5,6-dihydropyrimidin-2,4-(1H,3H)-dione.

Pentru captopril: *impuritatea* – disulfură de captopril BPCRS

3.1.2. Metode de cercetare

Pentru identificarea și dozarea a substanțelor active au fost folosite:

Metoda spectrofotometrică descrisă în FR ed. X, cu unele modificări, la spectrofotometru UV-VIS model *Agilent 8456* la catedra Chimie Farmaceutică și Toxicologică a USMF "Nicolae Testemițanu".

Metoda HPLC descrisă în Ph.Eur. Pentru alegerea coloanelor și a fazelor mobile în metoda HPLC se impune selectarea minuțioasă a coloanelor, a fazelor mobile, a detectorului, a regimului de temperatură, toate acestea în funcție de natura analiților, a substanțelor auxiliare ce compun forma farmaceutică și a interacțiunilor sterice presupuse au loc între toate componentele procedurii de separare cromatografică.

Analizele preliminare au fost efectuate pentru obținerea unor informații referitoare la calitatea retenției, evaluare și detecție. Au fost demonstrate a fi eficiente separările în regim de gradient liniar, utilizând două faze mobile, astfel să fie posibilă varietatea amestecurilor de componente între 10-100%. Au fost efectuate studii de optimizare a condițiilor finale de cromatografiere pentru toate trei substanțe recondiționate în formele farmaceutice a capsulelor

opercolate. Au fost efectuate serii de analize cromatografice în care s-a modificat natura și proporția solvenților. Utilizând modelul *matematic van Deemter*, a fost cercetată influența schimbării lungimii coloanei, debitului fazei mobile, polaritatea solvenților și temperatura asupra rezoluțiilor picurilor cromatografice și a valorilor talerelor teoretice pentru cromatogramele substanțelor analizate și a impurităților care le însoțesc.

Condiții speciale de cromatografiere optimizate pentru *spironolactonă*:

- ✓ aparat cromatografic de lichide de înaltă performanță model *Shimadzu LC-20 AD*;
- ✓ faza staționară-coloana Nucleosil C₁₈ i.d.=0,5 μm., 15x0,4 cm;
- ✓ faza mobilă: acid ortofosforic 0,1% - metanol (57:43);
- ✓ temperatura 40°C;
- ✓ detecția la lungimea de undă 230nm.
- ✓ modul de injecție și volumul probei injectate – manual, 20 μl;

Deoarece fenobarbitalul este insolubil în apă și are grupe funcționale nepolare prezente în structura chimică, a fost aleasa tehnica *HPLC cu faza inversă*, varietatea de cromatografiere unde faza staționară este non-polară, iar faza mobilă polară.

Condiții speciale de cromatografiere:

- ✓ faza staționară – coloana cromatografică cu dimensiunile 250 cm x 4,6 mm umplută cu sorbentul octadecilsilan pentru cromatografie R (C18) cu dimensiunile particulelor 5 μm;
- ✓ faza mobilă: soluție tampon acetat pH 4,5 - metanol R (60:40);
- ✓ eficiența separării în gradient – liniar;
- ✓ debitul fazei mobile – 1,0 ml/min.;
- ✓ presiunea în pompă
- ✓ condițiile de detecție la lungimea de undă – 254 nm;
- ✓ modul de injecție și volumul probei injectate – manual, 20 μl;
- ✓ timpul de executare – 2,1 ori față de timpul de retenție a *fenobarbitalului*.

Deoarece *captoprilul* este solubil în apă și are grupe funcționale polare, prezente în structura sa chimică, a fost aleasa tehnica *cromatografică de repartiție pe faza inversă*, varietatea de cromatografiere unde faza staționară este non-polară, iar faza mobilă polară.

Condiții speciale de cromatografiere:

- ✓ faza staționară – coloana cromatografică cu dimensiunile 150x4,0 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.;
- ✓ condițiile de detecție la lungimea de undă – 220 nm;

✓ temperatura coloanei – 40⁰C.

Studiul disponibilității farmaceutice a capsulelor. Testul de dizolvare a fost efectuat cu aparatul "Ertweka" DT-6, cu metoda oficializată – utilizând aparatul tip I, *coșul rotativ* [57]. Determinarea s-a efectuat conform recomandărilor monografiei generale din Ph. Eur.

Condiții: mediul de dizolvare – soluția de laurilsulfat de sodiu 1% în acid clorhidric 0,1 M (pentru *spironolactonă*); soluție tampon borat (pH=10) (pentru *fenobarbital*); soluție de acid clorhidric 0,01 M; volumul mediului de dizolvare – 500 ml; 250 ml pentru *captopril*; viteza de rotație a coșului – 100 rot/min.; durata dizolvării – 45 min.; temperatura – 37 ± 0,5°C.

3.2. Ajustarea metodelor analitice de evaluare a calității spironolactonei în capsule

Obiectivul acestui capitol este de a demonstra utilitatea aplicării metodelor analitice propuse, în scopul determinării calitative și cantitative a principiilor active și a impurităților, din formele medicamentoase *Spironolactonă 6 mg și 12 mg, capsule pentru copii*, precum și de a confirma, că metodele propuse satisfac cerințele de: specificitate, liniaritate și exactitate [3,4,11,21,24,112].

3.2.1. Identificarea spironolactonei

Metoda spectrofotometrică [4]. Spectrul în UV în intervalul lungimilor de undă 220-250 nm trebuie să prezinte maximum de absorbție la lungimea de undă 238±2.

Prepararea soluției probă și a soluției standard de *spironolactonă*, precum și condițiile spectrofotometrice, s-au realizat în conformitate cu cerințele prezentate la compartimentul „Dozare”. În Figura 3.1. sunt prezentate rezultatele determinării calitative a *spironolactonei* în produsele medicamentoase *Spironolactonă 6 mg și 12 mg, capsule pentru copii*.

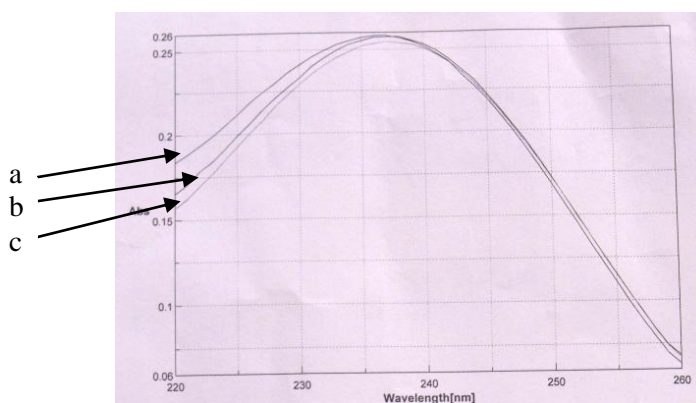


Fig. 3.1. Spectrul UV al soluțiilor cu conținut de *spironolactonă*: a – soluție p+robă *spironolactonă 6 mg, capsule*; b – soluție probă *spironolactonă 12 mg, capsule*; c – soluție standard *spironolactonă*.

Spectrul în UV în intervalul lungimilor de undă 220-260 nm prezintă un maxim de

absorbție la lungimea de undă 238 ± 2 nm, ceea ce demonstrează că metoda spectrofotometrică de determinare calitativă propusă corespunde cerințelor înaintate [35].

Cromatografia în strat subțire: Spotul principal de pe cromatograma soluției probă trebuie să corespundă după valoarea R_f , dimensiune și intensitatea culorii cu spotul principal de pe cromatograma soluției standard A de *spironolactonă*.

Prepararea soluției probă și a soluției standard de *spironolactonă*, precum și condițiile cromatografice, s-au realizat în conformitate cu cerințele prezentate la compartimentul „Impurități înrudite chimic”.

În Figura 3.2., sunt prezentate rezultatele determinării calitative a *spironolactonei* în capsule.

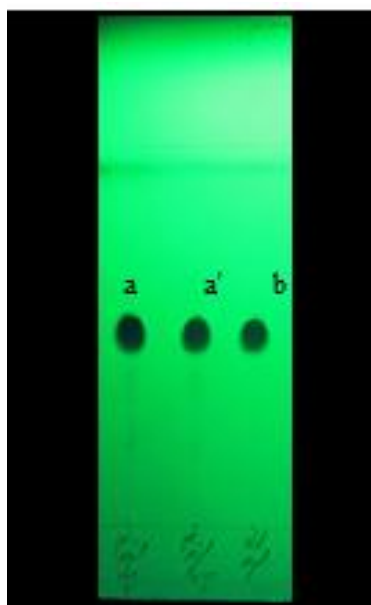


Fig. 3.2. Spoturile cromatogramei pe strat subțire: punctul **a** – soluție probă *spironolactonă* 6 mg, capsule; punctul **a'** – soluție probă *spironolactonă* 12 mg, capsule; punctul **b** – soluție standard A *spironolactonă*.

Valorile R_f a spoturilor obținute în urma îndeplinirii testului pentru identificarea *spironolactonei* în capsule cu conținut de *spironolactonă* 6 mg și capsule cu conținut de *spironolactonă* 12 mg:

$$R_f(a) = R_f(a') = R_f(b) = 6,1/11 = 0,5545$$

Spotul principal de pe cromatograma soluției probă corespunde după valoarea R_f , dimensiunea și intensitatea culorii cu spotul principal de pe cromatograma soluției standard A de *spironolactonă*, ceea ce demonstrează că metoda cromatografică pe strat subțire (CSS) de determinare calitativă propusă, corespunde cerințelor înaintate [57].

3.2.2. Identificarea impurităților înrudite chimic

Cromatografia în strat subțire.

Prepararea soluției probă: Cantitatea de pulbere, ce corespunde cu 100 mg *spironolactonă*, se trece într-un balon cotate cu capacitatea de 25 ml, se adaugă 15 ml cloroform R, se agită 10 min, se completează până la cotă cu același solvent și se omogenizează. Soluția obținută se filtrează prin filtru de hârtie „bandă albastră”, înlăturând primii 5 ml filtrat (soluție probă).

Prepararea soluției standard A de spironolactonă: 100 mg *spironolactonă* standard se dizolvă în 10 ml cloroform R.

Prepararea soluției standard B de spironolactonă: 0,5 ml soluție standard A se trec într-un balon cotate cu capacitatea de 50 ml, se completează volumul soluției până la cotă cu cloroform R și se omogenizează.

Soluțiile se utilizează proaspăt pregătite.

Pe linia de start a plăcii cromatografice Silica gel HF₂₅₄ cu dimensiunile 10 x 15 se aplică:

- ✓ punctul *a* 50 μl (200 μg) soluție probă,
- ✓ punctul *b* 20 μl (200 μg) soluție standard *A* *spironolactonă*,
- ✓ punctul *c* 20 μl (2 μg) soluție standard *B* de *spironolactonă*,
- ✓ punctul *d* 40 μl (4 μg) soluție standard *B* de *spironolactonă*,
- ✓ punctul *e* 10 μl (1 μg) soluție standard *B* de *spironolactonă* – utilizată pentru verificarea eficienței sistemului cromatografic.

Placa cromatografică se usucă la aer în decurs de 10 min., apoi se plasează în camera cromatografică cu butilacetat R și se cromatografiază prin metoda ascendentă. Când frontul solvenților va migra pe o distanță de circa 15 cm de la linia de start, placa se scoate din camera cromatografică, se usucă la aer în decurs de 10 min și se examinează în UV la lungimea de undă 254 nm, utilizând spectrofotometru *UV-VIS* model *Agilent 8456*.

Interpretarea rezultatelor: Pe cromatograma soluției probă, pe lângă spotul principal de *spironolactonă*, se admite prezența altor spoturi suplimentare, care nu depășesc după dimensiune și intensitatea colorației spotul de pe cromatograma soluției standard *B* de *spironolactonă* din dreptul punctului *c* (cel mult 1,0%).

Suma de impurități nu trebuie să depășească, după dimensiune și intensitatea colorației, spotul din dreptul punctului *d* al soluției standard *B* de *spironolactonă* (cel mult 2,0%). Spotul de pe linia de start nu se ia în considerație. Sistema cromatografică se va considera eficientă doar în cazul când va apărea un spot și în dreptul spotului *e* (0,5%).

Soluțiile s-au utilizat proaspăt pregătite. Prepararea soluțiilor este redată în Tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Prepararea soluțiilor – impurități înrudite chimic

Denumirea soluției	Cantitatea de substanță luată în lucru, mg	Diluția 1	Diluția 2
Soluția probă <i>spironolactonă</i> 6mg, capsule	1612,0	25 ml	-
Soluția probă <i>spironolactonă</i> 12mg, capsule	832,1	25ml	-
Soluția standard A de <i>spironolactona</i>	100,3	10 ml	-
Soluția standard B de <i>spironolactona</i>	-		0,5 ml sol.st.A → 50 ml

Pe linia de start a plăcii cromatografice Silica gel HF₂₅₄ cu dimensiunile 10 x 15 s-a aplicat:

- ✓ punctul *a* 50 μl (200μg) soluție probă,
- ✓ punctul *b* 20 μl (200μg) soluție standard *A* *spironolactonă*,
- ✓ punctul *c* 20 μl (2μg) soluție standard *B* de *spironolactonă*,
- ✓ punctul *d* 40 μl (4μg) soluție standard *B* de *spironolactonă*,
- ✓ punctul *e* 10 μl (1μg) soluție standard *B* de *spironolactonă* – utilizată pentru verificarea eficienței sistemului cromatografic.

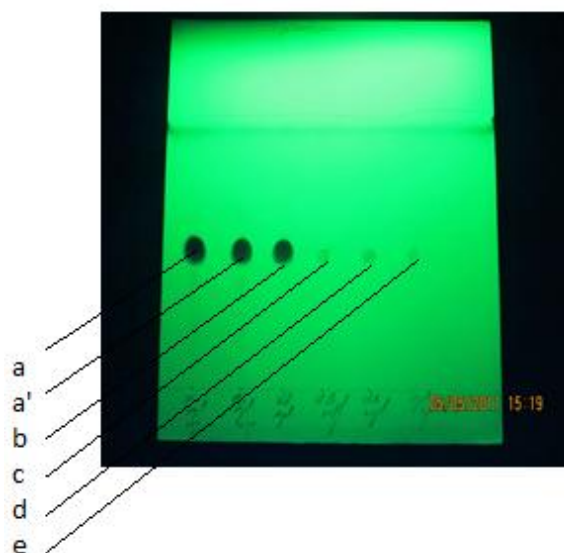


Fig. 3.3. Spoturile cromatogramei pe strat subțire: punctul *a* – soluție probă *spironolactonă* 6 mg, capsule; punctul *a'* – soluție probă *spironolactonă* 12 mg, capsule; punctul *b* – soluție standard A *spironolactonă*; punctul *c* – soluție standard B de *spironolactonă* punctul *d* – soluție standard B de *spironolactonă*; punctul *e* – soluție standard B de *spironolactonă*.

Placa cromatografică (Figura 3.3) se usucă la aer în decurs de 10 min., apoi se plasează în camera cromatografică cu butilacetat R și se cromatografiează prin metoda ascendentă. Când

frontul solvenților a migrat pe o distanță de circa 15 cm de la linia de start, placa se scoate din camera cromatografică și se usucă la aer în decurs de 10 min. după care se examinează în UV la lungimea de unda 254 nm.

Interpretarea rezultatelor: Sistema cromatografică se consideră eficientă deoarece s-a depistat un spot în drept cu punctul aplicat *e* (0,5%).

Pe cromatograma soluției probă *Spironolactonă 6 mg, capsule*, 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 *B* de *spironolactonă* din dreptul punctului *c* (cel mult 1,0%).

Suma de impurități nu depășește după dimensiune și intensitatea colorației, spotul din dreptul punctului *d* de pe cromatograma soluției standard *B* de *spironolactonă* (cel mult 2,0%).

Pe cromatograma soluției probă *Spironolactonă 12 mg, capsule*, 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 *B* de *spironolactonă* din dreptul punctului *c* (cel mult 1,0%).

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 cerințele înaintate.

3.2.3. Dozarea spironolactonei

În rezultatul cercetărilor preliminare a fost elaborată metoda spectrofotometrică de dozare a *Spironolactonei* prin respectarea legii absorbției luminii pe domeniul de concentrații stabilite anterior. Deoarece liniaritatea dintre valorile semnalelor analitice (absorbante) și concentrațiile soluțiilor substanțelor analizate se respectă în limitele 0,00379 – 0,01893 mg/ml, propunem o tehnică de diluție a soluțiilor de *Spironolactonă* pentru a obține o concentrație inclusă în acest domeniu.

Spectrofotometria în UV. Prepararea soluției probă: Circa 100,0 mg (masa exactă) din conținutul capsulelor triturate (pentru doza 6 mg) și cca. 50,0 mg (pentru doza 12 mg) se trec într-un balon cotat cu capacitatea de 50 ml, se adaugă 30 ml alcool etilic 96% R, se agită energic timp de 10 min. prin încălzire la baie de apă la temperatura de 70°C, se răcește la 20°C, se completează volumul soluției la cotă cu același solvent, se omogenizează și se filtrează prin filtru de hârtie „bandă albastră”, înlăturând primii 10 ml filtrat. 1 ml filtrat se trece într-un balon cotat cu capacitatea 25 ml, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează.

Prepararea soluției standard de spironolactonă: Circa 24,0 mg (masă exactă) de spironolactonă standard se transferă într-un balon cotate cu capacitatea 50 ml, se dizolvă în 30 ml alcool etilic 96% R, se completează volumul soluției la cotă cu același solvent și se omogenizează (*soluție standard A*). 2,5 ml soluție obținută se trec într-un balon cotate cu capacitatea 50 ml, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% și se omogenizează. 5 ml soluție obținută se trec într-un balon cotate cu capacitatea de 25 ml, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează (*soluție standard B*). Se citește absorbanta soluției probă la spectrofotometru UV-VIS Agilent 8453, la lungimea de undă 238 nm în cuva cu grosimea stratului 10 mm, utilizând în calitate de soluție de compensare alcool etilic 96% R.

Paralel se citește absorbanta soluției standard (B) de *spironolactonă*.

Cantitatea de *spironolactonă* (X, mg/capsulă) se calculează conform formulei:

$$X = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 2,5 \cdot 5 \cdot 50 \cdot 25 \cdot P \cdot b}{A_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 25 \cdot m_1 \cdot 1 \cdot 100}, \text{ în care:} \quad (3.1)$$

A_0 – absorbanta soluției standard ;

A_1 – absorbanta soluției probă;

m_0 – masa standardului luat în lucru, mg;

m_1 – masa pulberii luată în lucru, mg;

b – masa medie a capsulelor, mg;

P – concentrația standardului, %.

Conținutul de spironolactonă într-o capsulă pentru doza de 6 mg trebuie să fie: 5,40 – 6,60 mg, iar pentru doza de 12 mg trebuie să fie: 10,8 – 13,2 mg.

3.2.4. Evaluarea liniarității și exactității metodei spectrofotometrice de dozare

Spectrul de absorbție a *spironolactonei* prezintă un maxim de absorbție la 238 nm, după cum este prezentat în Figura 3.1. Această lungime de undă a fost aleasă drept lungime de undă analitică.

Înainte de efectuarea dozării substanței active din formele medicamentoase, am determinat 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.

Prepararea soluției stoc: Circa 24,0 mg de substanță standard de *spironolactonă* pură se

adaugă într-un balon cotat de 50 ml, unde se aduce la cotă cu soluție de alcool etilic 96% R. 2,5 ml de soluție obținută se trec într-un balon cotat cu capacitatea 50 ml, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează.

În baloane cotate cu capacitatea de 25ml se adaugă respectiv câte 4,0; 4,5; 5,0; 5,5; 6,0; 8,0; 10,0; 15,0; 20,0 ml soluție stoc, aducând apoi la cotă cu soluție de alcool etilic 96% R, după care se citește și absorbanta soluției stoc. Rezultatele sunt redată în Tabelul 3.2.

Se determină absorbanta soluțiilor obținute și soluției stoc la 238 nm, în cuve cu grosimea 10 mm. În calitate de soluție de compensare servește soluția de alcool etilic 96% R.

După stabilirea domeniului de liniaritate, cu rezultatele de la primele 5 soluții s-a determinat liniaritatea metodei supuse testării.

Cantitatea de standard luat în lucru este de 24,1 mg.

Concentrația *spironolactonei* standard – 98,2%

Tabelul 3.2. Rezultatele determinării domeniului de liniaritate

Numărul soluției	Volumul adăugat, ml	Concentrația soluției, mg/ml	Absorbanta
1	4	0,00379	0,1750
2	4,5	0,00426	0,2001
3	5	0,00473	0,2230
4	5,5	0,00521	0,2450
5	6	0,00568	0,2671
6	8	0,00757	0,3572
7	10	0,00947	0,4461
8	15	0,01420	0,6690
9	20	0,01893	0,8802
10	-	0,02367	1,0505

Intervalul de liniaritate (Figurile 3.4., 3.5.) s-a determinat pe intervalul de concentrații 0,00379 – 0,02367 mg/ml, iar din rezultatele obținute se observă că metoda propusă își păstrează liniaritatea pe intervalul de concentrații al soluțiilor 0,00379 – 0,01893 mg/ml.

Concentrația de lucru teoretică propusă pentru metoda studiată este 0,0048 mg/ml, deci studierea capacității metodei de a produce rezultate direct sau indirect proporționale cu concentrația analitului din probă pe un anumit interval de concentrații s-a studiat pe intervalul de concentrații 0,00379 – 0,00568 mg/ml, ceea ce, procentual față de concentrația reală a produsului, constituie 80-120% .

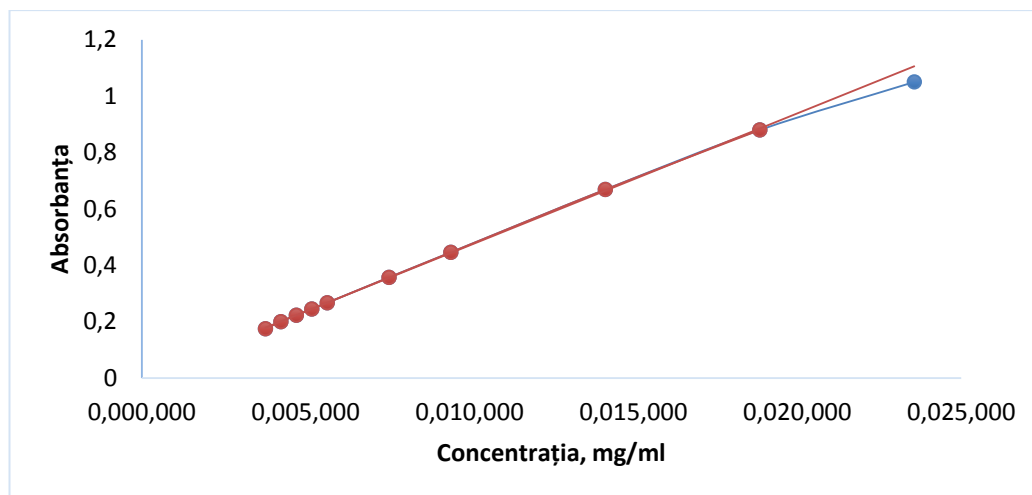


Fig. 3.4. Graficul intervalului de liniaritate pentru *spironolactonă*

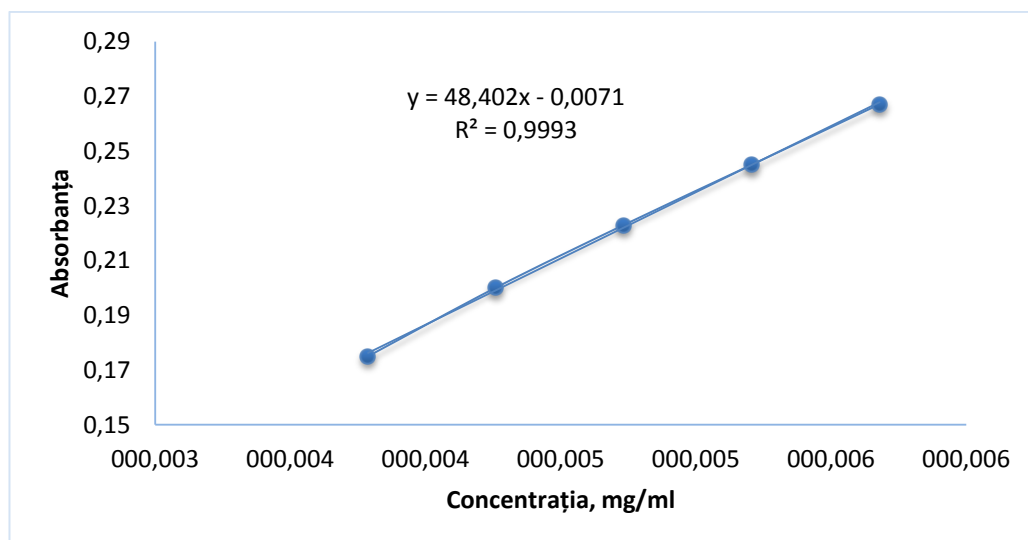


Fig. 3.5. Liniaritatea soluției de *spironolactonă*

Pentru a demonstra că excipienții din probele cercetate nu influențează determinarea concentrației de *spironolactonă*, a fost studiată exactitatea metodei supuse verificării.

Scopul procedurii este de a demonstra că, prin folosirea ecuației de regresie pentru *spironolactonă* prezentate anterior, aplicată pe valori experimentale, având conținut cunoscut de *spironolactonă*, se pot regăsi valorile teoretice, adică se dorește să se demonstreze că metoda analitică în globalitatea sa (prepararea probelor și analiza spectrofotometrică) generează rezultate cât mai apropiate de valorile considerate ca fiind adevărate.

Pentru a conferi mai multă consistență procedurii, exactitatea s-a apreciat pe domeniul de concentrații, care reproduce domeniul valoric utilizat în metoda analitică propusă 0,00377 – 0,00566 mg/ml; de asemenea, la evaluarea exactității s-a luat în considerare și matricea de excipienți.

Prepararea probelor: Soluțiile placebo 1 și placebo 2 conțin amestec reconstituit din excipienți (placebo) utilizați în formularea farmaceutică a formelor studiate (Tab.3.3). Într-un balon

cotat de 50 ml se trec cantitățile de placebo 1 și placebo 2 separat, se dizolvă în 50 ml alcool etilic 96% R, se completează până la semn cu același solvent și se filtrează prin filtru „bandă albastră”, înlăturând primii 10 ml filtrat. 2,5 ml soluție obținută se trec într-un balon cotate cu capacitatea 50 ml, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează.

Tabelul 3.3. Compoziția amestecurilor de excipienți

Denumirea excipienților	Placebo 1, mg (doza 6mg, capsule)	Placebo 2, mg (doza 12mg, capsule)
Lactoză monohidrat	73,0	67,0
Celuloza microcristalină	20,0	20,0
Stearat de magneziu	1,0	1,0
Total	94,0	88,0

Prepararea soluției stoc: Circa 24,5 mg de *spironolactonă* se transferă într-un balon cotate cu capacitatea 50 ml, se dizolvă în 25 ml alcool etilic 96% R, se completează volumul soluției la cotă cu același solvent și se omogenizează. 2,5 ml soluție obținută se trec într-un balon cotate cu capacitatea 50 ml, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează.

Soluție exactitate 1: 4,0 ml din soluția stoc se trec într-un balon cotate de 25 ml, se adaugă 5,0 ml soluție placebo 1, se completează la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează.

Soluție exactitate 2: 4,5 ml din soluția stoc se trec într-un balon cotate de 25 ml, se adaugă 5,0 ml soluție placebo 1, se completează la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează.

Soluție exactitate 3: 5,0 ml din soluția stoc se trec într-un balon cotate de 25 ml, se adaugă 5,0 ml soluție placebo 1, se completează la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează.

Soluție exactitate 4: 5,5 ml din soluția stoc se trec într-un balon cotate de 25 ml, se adaugă 5,0 ml soluție placebo 1, se completează la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează.

Soluție exactitate 5: 6,0 ml din soluția stoc se trec într-un balon cotate de 25 ml, se adaugă 5,0 ml soluție placebo 1, se completează la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează.

Soluție exactitate 1': 4,0 ml din soluția stoc se trec într-un balon cotate de 25 ml, se adaugă 5,0 ml soluție placebo 2, se completează la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează.

Soluție exactitate 2': 4,5 ml din soluția stoc se trec într-un balon cotate de 25 ml, se adaugă 5,0 ml soluție placebo 2, se completează la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează.

Soluție exactitate 3': 5,0 ml din soluția stoc se trec într-un balon cotate de 25 ml, se adaugă 5,0 ml soluție placebo 2, se completează la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează.

Soluție exactitate 4': 5,5 ml din soluția stoc se trec într-un balon cotate de 25 ml, se adaugă 5,0 ml soluție placebo 2, se completează la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează.

Soluție exactitate 5': 6,0 ml din soluția stoc se trec într-un balon cotate de 25 ml, se adaugă

5,0 ml soluție placebo 2, se completează la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează.

Se citește absorbanta pentru fiecare din soluțiile de exactitate (1-5) și (1'-5') preparate (mai sus) în ordinea creșterii concentrației la spectrofotometru UV, la lungimea de undă 238 nm, în cuva cu grosimea stratului 10 mm, utilizând în calitate de soluție de compensare alcool etilic 96% R.

Se calculează concentrația spironolactonei practic prin folosirea ecuației de regresie pentru *Spironolactonă* prezentate la liniaritate [74].

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

$$R (\%) = C_{\text{exp.}}/C_{\text{teor.}}*100 \quad (3.2)$$

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 (X), abaterea standard (SD) și abaterea relativă standard (RSD) [74]. Evaluarea statistică este redată în Tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. Rezultate și calcule statistice – exactitatea metodei

Numărul soluției exactitate	Concentrația teoretică, mg/ml	Absorbanța	Concentrația practică, mg/ml	Valoarea regăsirii, %	Tratare 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 $\Delta X = 0,33$ $X = (100,06 \pm 0,33) \%$ $\epsilon, \% = 0,33$
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 $\Delta X = 0,37$ $X = (100,12 \pm 0,37) \%$ $\epsilon, \% = 0,37$
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 la determinarea testului de exactitate (acuratețe) a metodei spectrofotometrice pentru determinarea conținutului *spironolactonei* în formele medicamentoase cercetate se încadrează în limitele de acceptabilitate specificate în documentele de referință, R = 98,0 – 102,0% [74].

La trasarea dependenței dintre valoarea regăsirii (R, %) și numărul soluției exactitate, se observă încadrarea rezultatelor obținute în limitele acceptabile cerute de documentele de referință Figura 3.6.

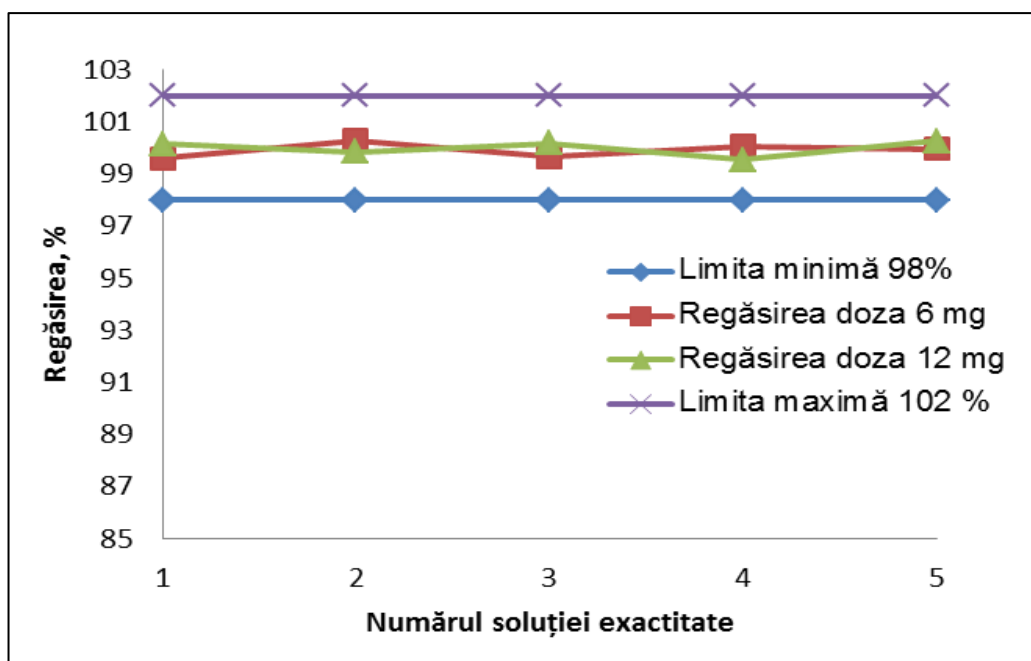


Fig. 3.6. Reprezentarea grafică a regăsirii substanței active în probele cu conținut cunoscut.

Aplicarea metodei la determinarea spironolactonei în probele experimentale. S-a folosit amestec de pulbere capsule *spironolactonă* de 6 mg și de 12 mg pentru obținerea a cinci soluții test, fiind cântărite cu exactitate de 0,0001 g . Fiecare probă, cu masa 100 mg – pentru doza de 6 mg și 50 mg pentru doza de 12 mg, se trece într-un balon cotate cu capacitatea de 50 ml, se adaugă 30 ml alcool etilic 96% R, se agită energic timp de 10 min. prin încălzirea la baie de apă la temperatura de 70°C, se răcește la 20°C, se completează volumul soluției la cotă cu același solvent, se omogenizează și se filtrează prin filtru de hârtie „bandă albastră”, înlăturând primii 10 ml filtrat. 1 ml filtrat se trece într-un balon cotate cu capacitatea 25 ml, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează.

În continuare se prepară soluția standard de *spironolactonă*, 24,5 mg (masă exactă) se transferă într-un balon cotate cu capacitatea 50 ml, se dizolvă în 30 ml alcool etilic 96% R, se completează volumul soluției la cotă cu același solvent și se omogenizează (*soluție standard A*). 2,5 ml soluție obținută se trec într-un balon cotate cu capacitatea 50 ml, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează. 5 ml soluție obținută se trec într-un balon cotate cu capacitatea de 25 ml, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează (*soluție standard B*).

Se citește absorbanta soluției-probă la spectrofotometru, la lungimea de undă 238 nm în cuva cu grosimea stratului 10 mm, utilizând în calitate de soluție de compensare alcool etilic 96% R. Evaluarea statistică a dozării *spironolactonei* este redată în Tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Rezultatele evaluării statistice a dozării *spironolactonei* prin metoda spectrofotometrică

Conținutul teoretic de spironolactonă într-o capsulă, mg	S-a determinat		Caracteristica metrologică
	Concentrația practică, mg	Concentrația procentuală față de conținutul declarat într-o capsulă, %	
<i>Spironolactonă 6 mg</i>			
6,0	5,83	97,17	X med. = 96,43 S = 1,09; S ² = 1,19 S _x = 0,49 t(0,95,4) = 2,776 RSD, % = 1,13 ΔX = 1,35 X = (96,43 ± 1,35) % ε, % = 1,4; E, % = (-) 3,57
6,0	5,70	95,00	
6,0	5,77	96,17	
6,0	5,85	97,50	
6,0	5,78	96,33	
6,0	5,78	96,33	
<i>Spironolactonă 12 mg</i>			
12,0	11,77	98,08	X med. = 97,95 S = 0,80; S ² = 0,64 S _x = 0,36 t(0,95,4) = 2,776 RSD, % = 0,82 ΔX = 1,00 X = (97,95 ± 1,00) % ε, % = 1,02 E, % = (-) 2,05
12,0	11,63	96,92	
12,0	11,87	98,92	
12,0	11,69	97,42	
12,0	11,81	98,42	
12,0	11,81	98,42	

În urma evaluării metodei spectrofotometrice de determinare cantitativă a *spironolactonei* în probele 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%, iar 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 [9,57].

3.2.5. Testul de dizolvare a spironolactonei din capsule

Prepararea mediului de dizolvare: 10 g laurilsulfat de sodiu R se transferă într-un balon cotelat cu capacitatea de 1000 ml, se dizolvă în 800 ml acid clorhidric 0,1 M, se completează volumul soluției cu acid clorhidric 0,1 M până la cotă și se omogenizează. Termenul de valabilitate a soluției este de 2 luni, păstrată la loc ferit de lumină, la temperatura camerei.

Prepararea soluției probă: În cele 6 vase cu 500 ml mediu de dizolvare se introduc câte 2 capsule cu spironolactonă (pentru doza 6 mg) și o capsulă (pentru doza 12 mg). După 45 min. se prelevează probe, care se filtrează aruncând primii mililitri de filtrat (soluția probă) și se supun analizei spectrofotometrice. 5,0 ml soluție obținută se trec într-un balon cotelat cu capacitatea de 25 ml, se completează volumul soluției la cotă cu mediu de dizolvare și se omogenizează.

Prepararea diluentului: Într-un vas cu 500 ml mediu de dizolvare se introduce o capsulă eliberată de conținut. După 45 min. se prelevează proba și se filtrează. 50 ml soluție obținută, se trec într-un balon cotat cu capacitatea de 250 ml, se completează volumul soluției la cotă cu mediu de dizolvare și se omogenizează.

Prepararea soluției standard: 2,5 ml soluție standard A, preparată în compartimentul „Dozare” se trec într-un balon cotat cu capacitatea de 50 ml, se completează volumul soluției la cotă cu diluant și se omogenizează. 5,0 ml soluție obținută, se trec într-un balon cotat cu capacitatea de 25 ml, se completează volumul soluției la cotă cu diluant și se omogenizează.

Se citește absorbanta soluției probă și soluției standard la spectrofotometru, la lungimea de undă 238 nm, în cuva cu grosimea stratului de 10 mm, folosind în calitate de soluție de compensare-diluent. Cantitatea de *spironolactonă* (X), care a trecut în mediul de dizolvare din capsulă, în procente, se calculează cu ajutorul formulei:

$$X = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 2,5 \cdot 5 \cdot 500 \cdot 25 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 25 \cdot a \cdot n \cdot 5 \cdot 100}, \text{ în care:} \quad (3.3)$$

A_0 – absorbanta soluției standard;

A_1 – absorbanta soluției probă;

m_0 – masa standardului luat în lucru, mg;

a – conținutul de *spironolactonă* într-o capsulă, indicat în compartimentul „Componența pentru o capsulă”, mg ;

n – numărul de capsule;

P – concentrația standardului, %.

Cantitatea de *spironolactonă*, care a trecut în mediul de dizolvare peste 45 min., trebuie să fie cel puțin 75% din cantitatea indicată în compartimentul „Componența pentru o capsulă”.

Prepararea soluțiilor probe și standard de *spironolactonă* sunt reflectate în Tabelul 3.6.

Tabelul 3.6. Prepararea soluțiilor probe și standard

Denumirea soluției	Cantitatea de substanță luată în lucru, mg	Diluția 1	Diluția 2	Diluția 3
Soluția probă <i>spironolactonă</i> 6mg, capsule	2 caps. (2*6 mg S.A)	500 ml	5,0 ml → 25 ml	-
Soluția probă <i>spironolactonă</i> 12mg, capsule	1 caps. (12 mg S.A)	500 ml	5,0 ml → 25 ml	-
Soluția standard A de <i>spironolactonă</i>	24,0	50 ml	2,5 ml → 50 ml	5,0 ml → 25 ml
Diluent	1 caps. goală	500 ml	5,0 ml → 25 ml	-

Cu rezultatele obținute în urma efectuării testului de dizolvare, se determină cinetica dizolvării capsulelor de *spironolactonă* 6 mg și 12 mg (Figura 3.7).

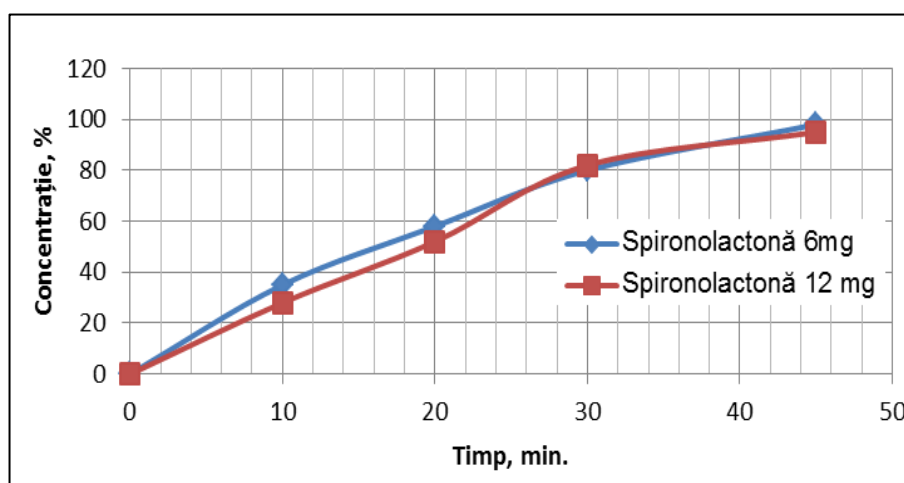


Fig. 3.7. Cinetica dizolvării *spironolactonei* din capsule de 6 mg și 12 mg

În cazul dat s-au folosit ambele doze raportate una față de alta ca studiu comparativ (Tab. 3.7).

Tabelul 3.7. Calculul valorilor pentru graficul semilogaritm

t, min	<i>Spironolactonă</i> 6 mg					<i>Spironolactonă</i> 12 mg				
	Q_0 (mg)	C, %	Q_t (mg)	Q_0-Q_t (mg)	$\ln Q_0-Q_t$	Q_0 (mg)	C, %	Q_t (mg)	Q_0-Q_t (mg)	$\ln Q_0-Q_t$
10	6	30	1,8	4,2	1,43	12	28	3,4	8,6	2,15
20	6	58	3,5	2,5	0,92	12	52	6,2	5,8	1,75
30	6	80	4,8	1,2	0,18	12	79	9,5	2,5	0,92
45	6	95	5,7	0,3	-1,20	12	96	11,5	0,5	-0,73

Procentul care mai rămâne să se dizolve (rest dissolving – RD), (Q_0-Q_t) în funcție de timp, introducând RD pe scara logaritmică este reprezentat în grafic semilogaritm (Figura 3.8).

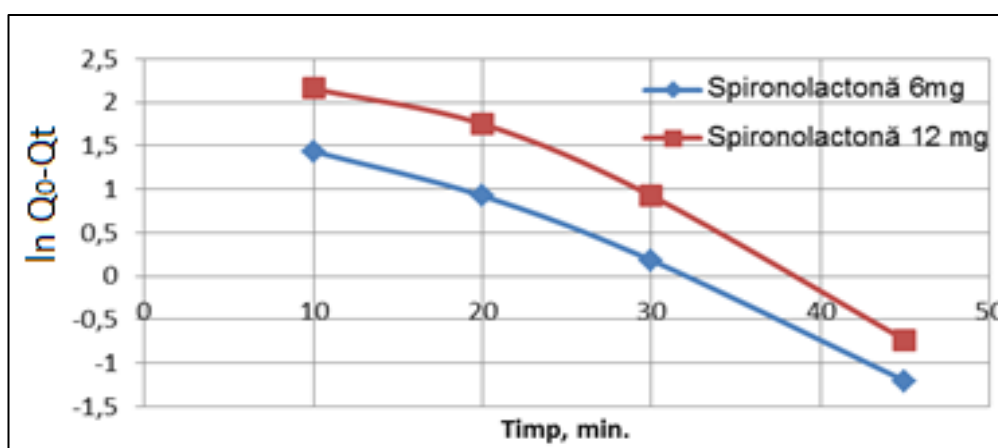


Fig. 3.8. Cinetica dizolvării *spironolactonei* din capsule în grafic semilogaritm.

S-a calculat constanta vitezei de dizolvare după formula 3.4., iar rezultatele K_d pentru ambele forme medicamentoase sunt redată în Tabelul 3.8.

$$k_d = \ln C_1 - \ln C_2 / t_2 - t_1 \text{ (min}^{-1}\text{)} \quad (3.4)$$

Tabelul 3.8. K_d pentru ambele forme medicamentoase

#	<i>Spironolactonă 6 mg, capsule</i>			<i>Spironolactonă 12 mg, capsule</i>		
	$\ln C_1 - \ln C_2$	$t_2 - t_1$	k_d	$\ln C_1 - \ln C_2$	$t_2 - t_1$	k_d
1	0,5108	10	0,0510	0,4054	10	0,0405
2	0,7419	10	0,0742	0,8266	10	0,0826
3	1,3862	15	0,092	1,6582	15	0,1105
Media			0,0725			0,0779

Constanta de dizolvare a capsulelor cu *spironolactonă* de 6 mg este $0,0725 \text{ min}^{-1}$ și $0,0779 \text{ min}^{-1}$ pentru capsulele cu *spironolactonă* de 12 mg.

Compararea profilelor de dizolvare a două produse se poate efectua folosind metoda independentă de model prin intermediul a doi factori: *factor de diferență* (f_1) și *factor de similaritate* (f_2) [5]. Rezultatele sunt redată în Tabelul 3.9.

Tabelul 3.9. Calculul valorilor pentru determinarea factorului de diferență (f_1) și factorului de similaritate (f_2)

Timp (min.)	Cantitatea dizolvată (%)		$\chi_r - \chi_t$	$(\chi_r - \chi_t)^2$
	χ_r (doza 6 mg)	χ_t (doza 12 mg)		
0	0	0	0	0
10	30	28	2	4
20	58	52	6	36
30	80	79	1	1
45	95	96	-1	1

Conform calculelor, factorul de diferență $f_1 = 3,14\%$ și cel de similaritate $f_2 = 73,48\%$ se încadrează în limitele valorilor recomandate. Autoritățile de reglementare (FDA USA) recomandă ca aceste valori să fie cuprinse: $f_1 = 0 - 15\%$ și $f_2 = 50 - 100\%$ [5].

Astfel, putem concluziona că pentru ambele produse medicamentoase testate există similaritate. De asemenea, acest rezultat este confirmat și prin procentul de dizolvare după 45 min., care constituie 95% pentru doza de 6 mg și respectiv 96% pentru doza de 12 mg.

La ambele sortimente acest indice este de peste 95%, ceea ce corespunde exigențelor farmaceutice (nu mai puțin de 75% în 45 min.) [9].

3.3. 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 principiilor active 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.

3.3.1. Identificarea fenobarbitalului

Fenobarbitalul (acidul 5-etil-5-fenil barbituric) reprezintă o pulbere albă, cristalină, fără miros, cu gust slab amar. *Fenobarbitalul* este foarte puțin solubil în apă și cloroform, ușor solubil în etanol de 95% și în soluții bazice.

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 (Co^{2+} , Cu^{2+} , Ag^+). În rezultatul interacțiunii cu sărurile de cobalt bivalent se obține o colorație albastru violetă, iar cu sulfatul de cupru, *fenobarbitalul* formează un precipitat de culoare liliachie deschisă, care nu se schimbă la păstrare, dar cu nitrat de argint se obține precipitat de culoare albă. [9].

Tehnica de lucru:

a) *Cu soluție de nitrat de cobalt:* 50 mg preparat din conținutul a 20 de capsule, se dizolvă în 2 ml de alcool 96% R, se adaugă o picătură soluție clorură de calciu, o picătură soluție nitrat de cobalt (II) și 2 picături soluție hidroxid de sodiu – apare o colorație albastru-violet.

b) *Cu soluție de sulfat de cupru:* 100 mg preparat din conținutul a 20 de capsule, se agită timp de 1-2 min. cu soluție de hidroxid de sodiu 1%, se adaugă 2 picături soluție sulfat de cupru (II) și 4 picături amestec de carbonat și hidrogenocarbonat de potasiu – se formează un precipitat de culoare liliachie deschisă, care nu se schimbă la păstrare.

c) *Cu soluție de nitrat de argint:* 100 mg de preparat din conținutul a 20 de capsule se agită timp de 1-2 min. cu 1 ml soluție carbonat de sodiu 10%, se adaugă 2-3 picături soluție nitrat de argint 2%, apare opalescență albă, solubilă la agitare. La adăugarea în exces a nitraturii de argint ($\approx 1\text{ml}$) se formează un precipitat de culoare albă, care se dizolvă în soluții alcaline.

Spectrofotometria în UV. (Ph. Eur. 2.2.25). Spectrul de absorbție în UV al soluției reconstituită din forma farmaceutică *Capsule operculate cu fenobarbital 5 mg*, preparată în concentrație de 0,01%, în intervalul lungimilor de undă 220-280 nm, trebuie să prezinte un maxim de absorbție la lungimea de undă 240 ± 2 nm. [28].

Prepararea soluției standard de *fenobarbital*, precum și condițiile spectrofotometrice s-au realizat în conformitate cu cerințele prezentate la compartimentul „Dozare”.

În Figura 3.9 sunt prezentate spectrele de absorbție al soluției de *fenobarbital* reconstituită din forma farmaceutică capsule 5 mg, în comparație cu soluția standard de *fenobarbital*, ambele preparate în aceleași condiții și nivel de concentrații.

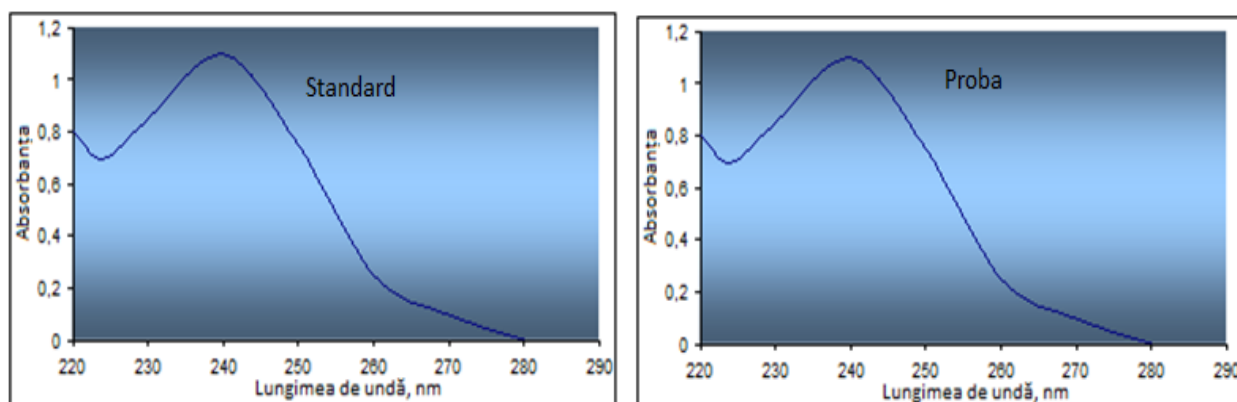


Fig. 3.9. Spectrele UV al soluțiilor cu conținut de *fenobarbital*

3.3.2. Determinarea impurităților înrudite chimic

Metoda HPLC. Prepararea soluției probă: circa 2500 mg (masă exactă) din conținutul a 20 de capsule triturate se dizolvă în 5 ml de metanol R și se diluează până la 25 ml cu faza mobilă (soluție tampon acetat pH 4,5; metanol R 60:40). Soluția obținută se filtrează prin filtru „bandă albastră” aruncând primii 10 ml de filtrat.

Prepararea fazei mobile: Se amestecă 60 volume soluție tampon acetat cu pH=4.5 cu 40 volume metanol R.

Prepararea soluției de referință (a): 1 ml de soluție probă se transferă într-un balon cotelat cu capacitatea 100 ml, se diluează cu 20 ml metanol R, se completează volumul soluției la cotă cu fază mobilă. 1 ml soluție obținută se transferă într-un balon cotelat cu capacitatea de 10 ml, se adaugă 2 ml metanol R, se aduce la cotă cu fază mobilă și se omogenizează.

Prepararea soluției de referință (b): 5 mg *fenobarbital* impuritate A CRS și 5 mg *fenobarbital* impuritate B CRS se transferă într-un balon cotelat cu capacitatea de 10 ml, se diluează cu 2 ml metanol R și se aduce până la cotă cu fază mobilă. 1 ml de soluție obținută se transferă într-un balon cotelat cu capacitatea de 100 ml, se adaugă 20 ml metanol R, se aduce la cotă cu fază mobilă și se omogenizează.

Prepararea soluției tampon acetat pH 4,5: 6,60 g de acetat de sodiu R se transferă într-un balon cotelat cu capacitatea de 1000 ml, se diluează cu 900 ml apă purificată R eliberată de bioxid de carbon R, se adaugă 3 ml de acid acetic glacial R, amestecul obținut se ajustează la valoarea pH-ului 4,5 cu ajutorul acidului acetic glacial R, ulterior volumul lichidului se aduce până la cotă cu apă purificată R eliberată de bioxid de carbon.

Se injectează separat câte 20 μ l soluție probă, 20 μ l soluție de referință (a) și (b),

preventiv filtrate prin filtru cu membrană 0,45 μm , în cromatograful lichid de înaltă performanță Shimadzu LC-20 AD înzestrat cu detector spectrofotometric UV-VIS Agilent 8453, 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 μm ; faza mobilă: soluție tampon acetat pH 4,5; metanol R (60:40); debitul fazei mobile – 1,0 ml/min.; temperatura 40⁰C, detecția la lungimea de undă – 254 nm; volumul probei injectate – 20 μl ; timpul de executare – 2,1 ori față de timpul de retenție a *fenobarbitalului*.

Identificarea impurităților: se identifică impuritățile A și B, utilizând soluția de referință (b).

Conform Ph. Eur., timpul relativ de retenție (t_R) a impurităților cu referință la *fenobarbital* (timpul de retenție = 14 min.):

impuritatea A - (5*RS*)-5-Ethyl-2,6-diimino-5-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyrimidin-4(3*H*)-one – t_R aproximativ 0,2;

impuritatea B – (5*RS*)-5-Ethyl-6-diimino-5-phenyl-5,6-dihydropyrimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-dione t_R aproximativ 0,3.

Verificarea eficienței sistemului cromatografic: soluția de referință (b) (figura 3.10.):
rezoluția: cel puțin 1,5 între picurile de impuritate A și B.

În preparat se permite prezența:

- ✓ *Impuritatea A (cel mult 0,15%):* pe cromatograma soluției probă aria picului ce corespunde impurității A, nu trebuie să fie mai mare de 1,5 ori în comparație cu aria picului corespunzător calculată din cromatograma soluției de referință (b);
- ✓ *Impuritățile B (cel mult 0,15%):* pe cromatograma soluției probă aria picului ce corespunde impurității B nu trebuie să fie mai mare de 1,5 ori în comparație cu aria picului corespunzător calculată din cromatograma soluției de referință (b);
- ✓ *Impuritățile nespecifice (cel mult 0,1%):* pe cromatograma soluției probă aria oricărui pic, altele decât picul de bază, nu trebuie să fie mai mare în comparație cu aria picului de bază calculată din cromatograma soluției de referință (a);
- ✓ *Suma impurităților (cel mult 0,2%):* pe cromatograma soluției probă suma ariilor tuturor picurilor, altele decât picul de bază, nu trebuie să fie mai mare de 2 ori decât aria picului de bază calculată din cromatograma soluției de referință (a).

Pe cromatograma soluției probă nu se iau în considerație ariile oricărui pic mai mic decât 0,5 din aria picului de bază calculată din cromatograma soluției de referință (a) (0,05%) [28]. În Figurile 3.10 și 3.11 sunt prezentate cromatogramele soluției de referință (b) și soluției probă a impurităților înrudite chimic la *fenobarbital*.

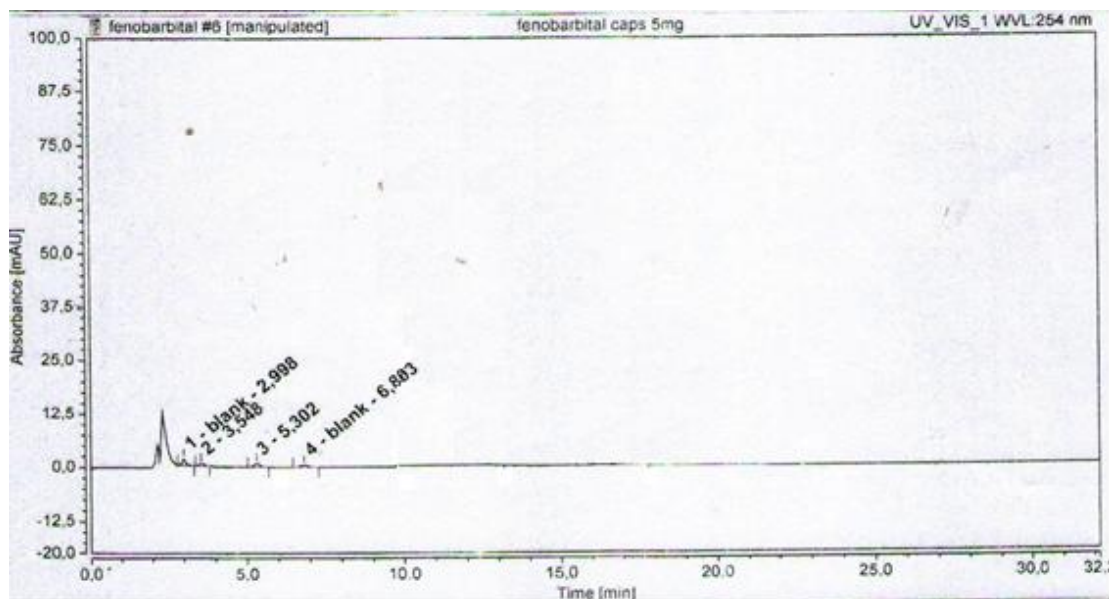


Fig.3.10. Cromatograma soluției de referință (b) - impurități înrudite chimic la *fenobarbital*, (impuritatea A – $t_R = 3,548$, impuritatea B – $t_R = 5,302$)

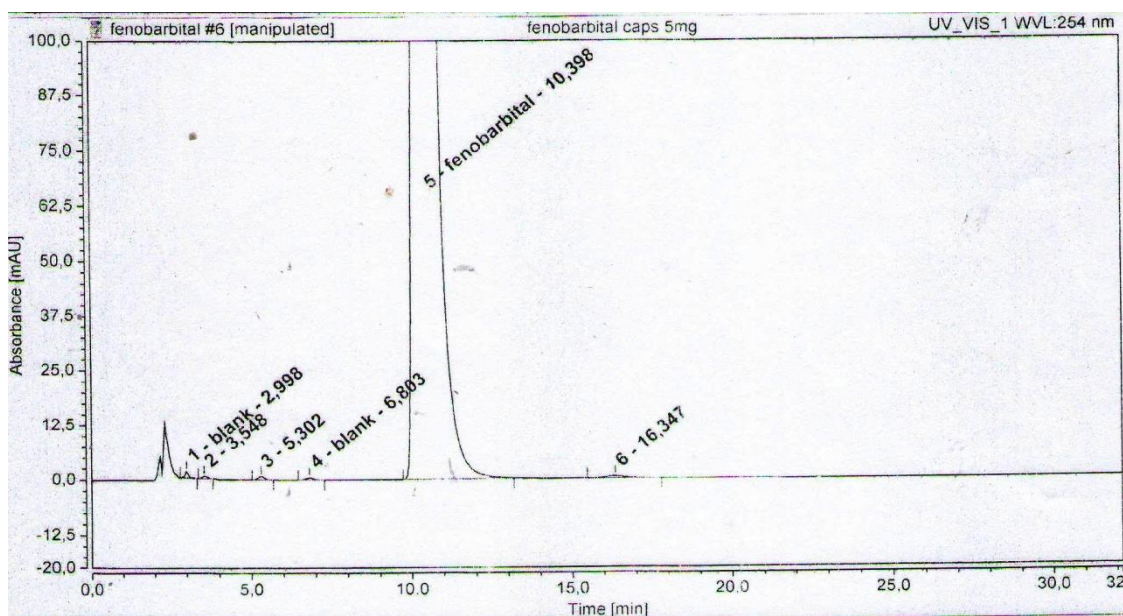


Fig.3.11. Cromatograma soluției probă - impurități înrudite chimic la *fenobarbital*.

3.3.3. Metode de dozare a *fenobarbitalului*

3.3.3.1. Determinarea spectrofotometrică

Spectrofotometria de absorbție în ultraviolet (UV) s-a utilizat pentru identificarea și dozarea *fenobarbitalului* din componența capsulelor în doză de 5 mg. Spectrul de absorbție a *fenobarbitalului* în soluție bazică (tampon borat cu pH-ul ajustat la valoarea 10) prezintă 2 maxime de absorbție - la $205 \pm 2 \text{ nm}$ și $240 \pm 2 \text{ nm}$. Având în vedere că în jurul valorii de 200

nm absorb lumina foarte multe substanțe, a fost aleasă în calitate de lungime de undă analitică $\lambda = 240$ nm [28].

Pentru elaborarea metodei de dozare, au fost determinate intervalele de concentrații ale *fenobarbitalului*, în care semnalele analitice reprezentate prin valori de absorbantă, prezintă liniaritate în segmentul de concentrație de la 0,0041 până la 0,0205 mg/ml.

Tehnica de lucru: Masă exactă din conținutul capsulelor triturate, echivalentă cu 50 mg de *fenobarbital* se trec într-un balon cotat cu capacitatea de 50 ml, se dizolvă în soluție bazică și se aduce până la cotă cu același solvent (sol. A).

În cinci baloane cotate cu capacitatea de 25 ml au fost transferate cantități exacte de sol. A în volume de 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5 ml, aducând apoi până la cotă cu soluție bazică. Se determină absorbanta soluțiilor obținute la 240 ± 2 nm, în cuve de cuarț cu grosimea 10 mm. În calitate de soluție de referință a servit soluția bazică.

Conform rezultatelor obținute (Tab.3.10.), a fost construit graficul dependenței absorbanțelor *fenobarbitalului* de concentrațiile acestuia (Figura 3.12.). Din grafic reiese că liniaritatea s-a observat în intervalul concentrațiilor 0,0041-0,0205 mg/ml .

Tabelul 3.10. Absorbanta soluțiilor standard de fenobarbital în funcție de concentrație

Volum	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
C, mg/ml	0,0041	0,0082	0,0123	0,0164	0,0205
A	0,196	0,412	0,654	0,895	1,125

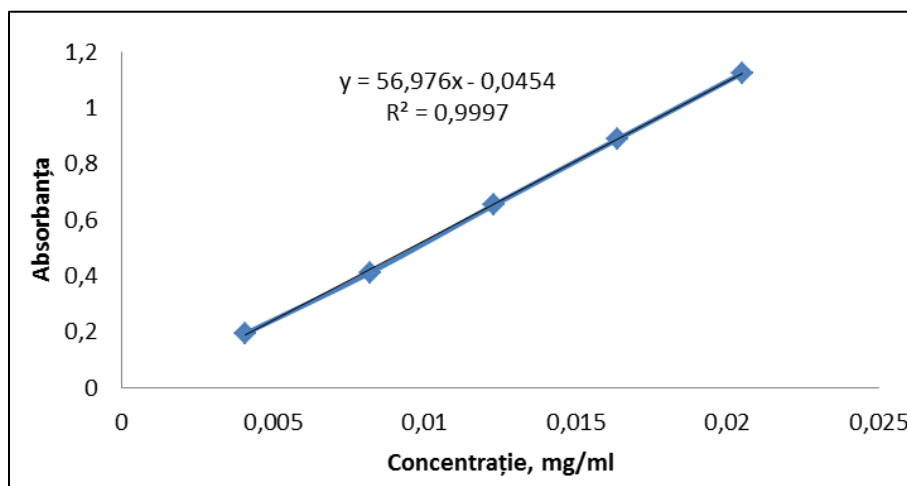


Fig. 3.12. Grafic de etalonare pentru soluțiile standard de *fenobarbital*.

Pentru a demonstra că excipienții probei reale nu influențează determinarea concentrației de *fenobarbital*, a fost studiată exactitatea metodei supuse verificării [74].

Pentru a conferi mai multă consistență procedurii, exactitatea s-a apreciat pe domeniu de concentrații, care reproduc domeniul valoric utilizat în metoda analitică propusă. A fost preparată soluția probă (soluție placebo 1). Soluția a conținut amestecul reconstituit de excipienți (placebo) utilizați în formularea compoziției capsulelor Tabelul 3.11.

Tabelul 3.11. Compoziția amestecului de excipienți pentru capsule cu fenobarbital 5 mg

Denumirea excipienților	Cantitatea, mg
Lactoză monohidrat	74,0
Celuloză microcristalină	20,0
Stearat de magneziu	1,0
Total	95,0

Într-un balon cotat de 100 ml se trece cantitatea de placebo, se dizolvă în 50 ml diluent, se completează până la semn cu același solvent și se filtrează prin filtru „bandă albastră”, înlăturând primii 10 ml filtrat.

Prepararea soluției stoc: Circa 50 mg masa exactă de fenobarbital standard, se transferă într-un balon cotat cu capacitatea de 100 ml, se dizolvă în 50 ml diluent, se completează volumul soluției la cotă cu același solvent și se omogenizează.

Soluție exactitate 1: 0,8 ml din soluția stoc se trec într-un balon cotat de 50 ml, se adaugă 10,0 ml soluție placebo, se completează la cotă cu diluant și se omogenizează.

Soluție exactitate 2: 0,9 ml din soluția stoc se trec într-un balon cotat de 50 ml, se adaugă 10,0 ml soluție placebo, se completează la cotă cu diluant și se omogenizează.

Soluție exactitate 3: 1,0 ml din soluția stoc se trec într-un balon cotat de 50 ml, se adaugă 10,0 ml soluție placebo, se completează la cotă cu diluant și se omogenizează.

Soluție exactitate 4: 1,1 ml din soluția stoc se trec într-un balon cotat de 50 ml, se adaugă 10,0 ml soluție placebo, se completează la cotă cu diluant și se omogenizează.

Soluție exactitate 5: 1,2 ml din soluția stoc se trec într-un balon cotat de 50 ml, se adaugă 10,0 ml soluție placebo, se completează la cotă cu diluant și se omogenizează.

Se măsoară valorile absorbanțelor la șirului soluțiilor de exactitate (1-5) preparate (mai sus) în ordinea creșterii concentrației la spectrofotometru UV-VIS Agilent 8453, la lungimea de undă 240 ± 2 nm, în cuva cu grosimea stratului 10 mm, utilizând în calitate de soluție de compensare diluent.

Se calculează concentrația *fenobarbitalului* practic prin folosirea ecuației de regresie liniare pentru *fenobarbital*. [74].

Pentru aprecierea fidelității metodei de analiză se calculează randamentul de regăsire R pentru fiecare soluție de exactitate utilizând relația 3.2.

Se exprimă procentual raportul între cantitatea de analit C_{exp} , determinată în baza relației precedente și valoarea nominală (teoretică). La valorile regășirii Figura 3.13 se calculează valoarea medie (\bar{X}), abaterea standard (SD) și abaterea relativă standard (RSD). Rezultatele evaluării statistice sunt prezentate în Tabelul 3.12.

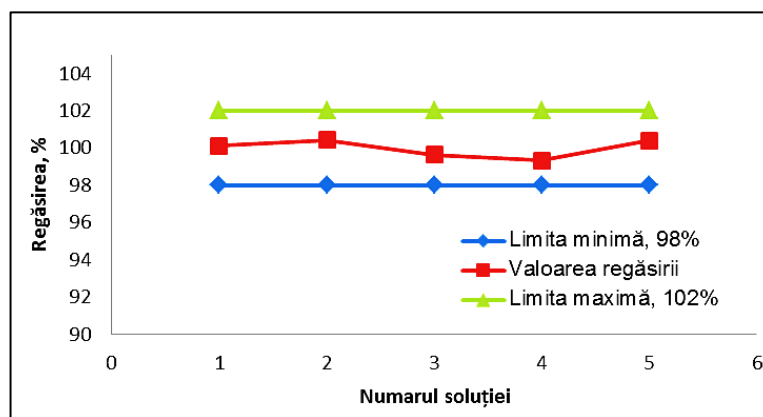


Fig. 3.13. Reprezentarea grafică a regășirii *fenobarbitalului*, în probele cu conținut cunoscut.

Tabelul 3.12. Rezultatele evaluării statistice – exactitatea metodei

Numărul soluției, test exactitate	Concentrația teoretică, mg/ml	Absorbanța	Concentrația practică, mg/ml	Valoarea regășirii, %	Tratare statistică
Ecuția drepte: $y = 56,976x - 0,0454$					
1	0,00816	0,4201	0,008170	100,12	$S = 0,22$ $S^2 = 0,05$ $S_x = 0,1$ $RSD, \% = 0,22$ $\Delta X = 0,27$ $\bar{X} = (99,98 \pm 0,27) \%$ $\varepsilon, \% = 0,27$
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* din componența „Capsule cu Fenobarbital 5 mg”.

Prepararea soluției probă: 100 mg (pulbere cu conținutul capsulei, masă exactă) se trec cantitativ într-un balon cotat cu capacitatea 100 ml, se adaugă 25 ml diluent, se agită până la dezagregarea totală, se completează cu aceeași soluție până la cotă și din nou se agită. Soluția se filtrează, îndepărtând primele porțiuni de filtrat (soluție probă A). 5 ml soluție obținută se trec într-un balon cotat cu capacitatea 25 ml, se completează cu același solvent până la cotă și se agită (soluție probă B).

Prepararea soluției standard de fenobarbital: 50 mg de *fenobarbital* standard (masă exactă) se dizolvă în diluant într-un balon cotat de 100 ml (soluție standard A). 1 ml soluție standard A se diluează cu diluant până la 50 ml într-un balon cotat (soluție standard B). Soluția se folosește proaspăt pregătită.

Prepararea diluentului. 2,5 g clorură de sodiu R, 2,85 g tetraborat de sodiu R și 10,5 g acid boric R se dizolvă în 900 ml apă prin încălzire la $\approx 50^\circ\text{C}$. După răcire se aduce cu apă la 1 l, într-un balon cotat. Apoi cu soluție NaOH 1 mol/l se ajustează pH-ul până la 10.

Se citesc valorile absorbanțelor soluției probă la spectrofotometru UV-VIS Agilent 8453, la lungimea de undă $240 \pm 2 \text{ nm}$, în cuva cu grosimea stratului 10 mm, utilizând în calitate de soluție de compensare diluent.

Paralel se citește absorbanta soluției standard de *fenobarbital*.

Cantitatea de *fenobarbital* (X, mg/capsulă) se calculează conform formulei:

$$X = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot P \cdot b}{A_0 \cdot 100 \cdot 50 \cdot m_1 \cdot 5 \cdot 100}, \text{ în care :} \quad (3.5)$$

A_0 – absorbanta soluției standard ;

A_1 – absorbanta soluției probă;

m_0 – masa standardului luat în lucru, mg;

m_1 – masa pulberii luată în lucru, mg;

b – masa medie a conținutului capsulelor, mg;

P – concentrația standardului, %.

Conținutul de *fenobarbital* într-o capsulă trebuie să fie 4,5 – 5,5 mg.

Determinările au fost supuse evaluării statistice. Rezultatele determinărilor sunt expuse în Tabelul 3.13. Metoda este exactă și reproductivă. Eroarea nu depășește $\pm 1,84\%$. Ca metodă alternativă s-a studiat metoda alcalimetrică, modul de lucru, rezultatele obținute și calculele sunt prezentate în continuare [28].

3.3.3.2. Determinarea alcalimetrică (titrarea acido-bazică)

Circa 250 mg (masă exactă) a pulberii obținute din conținutul a 20 de capsule cu *fenobarbital* se trec cantitativ într-un balon pentru titrare. Peste amestec se trec 30 ml alcool etilic de 96% R neutralizat în prealabil după timolftaleină R. Se agită circa 5 min., după care se filtrează prin hârtie de filtru. Filtrul și sedimentul se mai clătesc cu cantități mici de etanol de câteva ori. Filtratul obținut se titrează cu soluție NaOH 0,1M până la culoarea albastră, 1 ml 0,1M soluție NaOH corespunde 0,02322 g $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$.

Tabelul 3.13. Rezultatele evaluării statistice a dozării *fenobarbitalului* din capsule prin metoda spectrofotometrică

Conținutul teoretic de fenobarbital într-o capsulă, mg	S-a determinat		Evaluări statistice
	mg	%	
5,0	5,002	100,04	$X=0,0049895$ $S^2=0,332 \cdot 10^{-8}$ $S_x=0,576 \cdot 10^{-4}$ $\Delta x=0,916 \cdot 10^{-4}$ $E=1,84$ $A=0,00499 \pm 1,84\%$
5,0	4,935	98,70	
5,0	5,065	101,30	
5,0	4,956	99,56	

Determinările au fost repetate de patru ori și supuse evaluării statistice. Rezultatele determinărilor sunt expuse în Tabelul 3.14. Metoda de dozare alcalimetrică a *fenobarbitalului* din componența capsulelor este exactă, specifică și reproductivă, dar este o metodă mai puțin exactă decât determinarea spectrofotometrică. Eroarea relativă constituie $\pm 4,35\%$ [28].

Tabelul 3.14. Rezultatele evaluării statistice a dozării *fenobarbitalului* prin metoda alcalimetrică din capsule cu *fenobarbital*

Conținutul teoretic de fenobarbital într-o capsulă, mg	S-a determinat		Caracteristica metrologică
	mg	%	
5,0	5,142	102,84	$X=0,004947$ $S^2=1,83 \cdot 10^{-8}$ $S_x=1,35 \cdot 10^{-4}$ $\Delta x=2,15 \cdot 10^{-4}$ $E=\pm 4,35\%$ $A=0,004947 \pm 4,35\%$
5,0	4,935	98,70	
5,0	4,865	97,30	
5,0	4,847	96,94	

Rezultatele obținute la determinarea testului de exactitate (acuratețe) a metodei spectrofotometrice pentru determinarea conținutului de *fenobarbital* în produsul medicamentos cercetat se încadrează în limitele de acceptabilitate cerute de documentele de referință [74], $R = 98,0 - 102,0 \%$. S-a efectuat dozarea *fenobarbitalului* prin metoda chimică (titrarea acido-bazică) și metoda fizico-chimică (spectrofotometria de absorbție în UV). S-a determinat că metoda de dozare alcalimetrică a *fenobarbitalului* din componența capsulelor este mai puțin exactă (eroarea relativă constituie $\pm 4,35\%$) în comparație cu metoda de dozare spectrofotometrică (eroarea relativă constituie $\pm 1,84\%$) [28].

3.3.4. Testul de dizolvare a *fenobarbitalului* din capsule

Prepararea mediului de dizolvare: 2,5 g clorură de sodiu R; 2,85 g tetraborat de sodiu R și 10,5 g acid boric R se dizolvă în 900 ml apă purificată R prin încălzire la temperatura $\approx 50^\circ\text{C}$. După răcire se aduce cu apă purificată până la 1 litru într-un balon cotat. Apoi cu soluție hidroxid

de sodiu 1mol/l se ajustează pH-ul până la 10.

Prepararea soluției probă: În cele 6 vase cu 500 ml mediu de dizolvare se introduce câte o capsulă cu *fenobarbital*. După 45 min. se prelevează probe, care se filtrează și se supun analizei spectrofotometrice.

Prepararea diluentului: Într-un vas cu 500 ml mediu de dizolvare se introduce o capsulă eliberată de conținut. După 45 min. se prelevează probă și se filtrează.

Prepararea soluției standard: 25 mg de *fenobarbital* standard (masă exactă) se dizolvă în soluție tampon borat cu pH-ul ajustat la 10,0 într-un balon cotat de 50 ml. 1 ml soluție obținută se trece într-un balon cotat cu capacitatea de 50 ml și se aduce la cotă cu diluent.

Se citește absorbanta soluției probă și soluției standard la spectrofotometru, la lungimea de undă 240±2 nm, în cuva cu grosimea stratului de 10 mm, folosind în calitate de soluție de compensare-diluent. Prepararea soluțiilor probă și standard sunt redată în Tabelul 3.15.

Tabelul 3.15. Prepararea soluțiilor probă și standard

Denumirea soluției	Cantitatea de fenobarbital luată în lucru, mg	Diluția 1	Diluția 2
Soluția probă <i>fenobarbital</i> 5mg , capsule pentru copii	1 caps. (5 mg)	500 ml	-
Soluția standard <i>fenobarbital</i>	25,0	50 ml	1,0 ml → 50 ml
Diluent	1 caps. Goală	500 ml	-

Cantitatea de *fenobarbital* (X), care a trecut în mediul de dizolvare din capsulă, în procente, se calculează cu ajutorul formulei:

$$X = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 500 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot a \cdot 100}, \quad \text{în care :} \quad (3.6)$$

A_0 – absorbanta soluției standard ;

A_1 – absorbanta soluției probă;

m_0 – masa standardului luat în lucru, mg;

a – conținutul de *fenobarbital* într-o capsulă, indicat în compartimentul „Componența pentru o capsulă”, mg ;

P – concentrația standartului, %.

Cantitatea de *fenobarbital*, care a trecut în mediul de dizolvare peste 45 min. trebuie să fie cel puțin de 75% din cantitatea indicată în compartimentul „Componența pentru o capsulă”.

S-a citit absorbanta soluțiilor probă și soluțiilor standard la spectrofotometru UV Agilent 8453, la lungimea de undă 240 nm, în cuva cu grosimea stratului de 10 mm, folosind diluant în calitate de soluție de compensare. Rezultatele sunt redată în Figura 3.14.

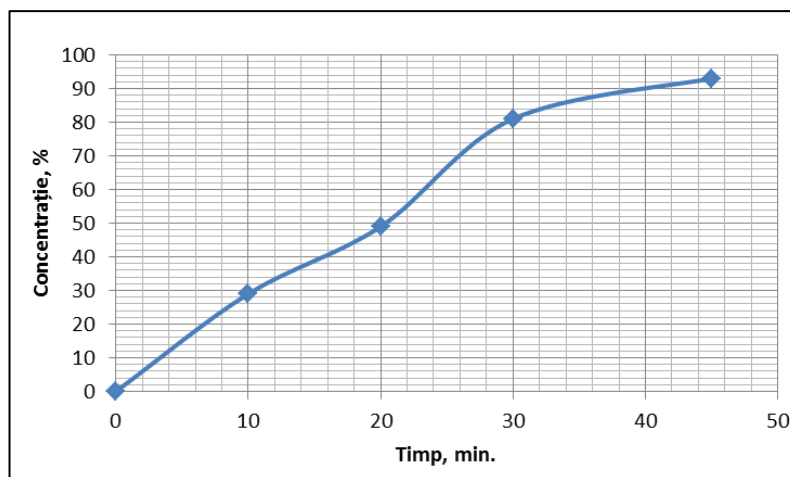


Fig. 3.14. Cinetica dizolvării *fenobarbitalului* din capsule

Cu rezultatele obținute în urma efectuării testului de dizolvare se determină în cinetica dizolvării capsulelor cu *fenobarbital 5 mg* (Tab. 3.16).

Tabelul 3.16. Calculul valorilor pentru graficul semilogaritmic

t, min.	<i>Fenobarbital 5 mg</i>				
	Q_0 (mg)	C, %	Q_t (mg)	$Q_0 - Q_t$ (mg)	$\ln Q_0 - Q_t$
10	5	29	1,45	3,55	1,27
20	5	49	2,45	2,55	0,94
30	5	81	4,05	0,95	-0,05
45	5	93	4,65	0,35	-1,05

Se prezintă în grafic semilogaritmic procentul care mai rămâne să se dizolve (rest dissolving – RD), ($Q_0 - Q_t$) în funcție de timp, introducând RD pe scara logaritmică Figura 3.15, iar K_d pentru *fenobarbital 5 mg*, în capsule sunt redată în Tabelul 3.17.

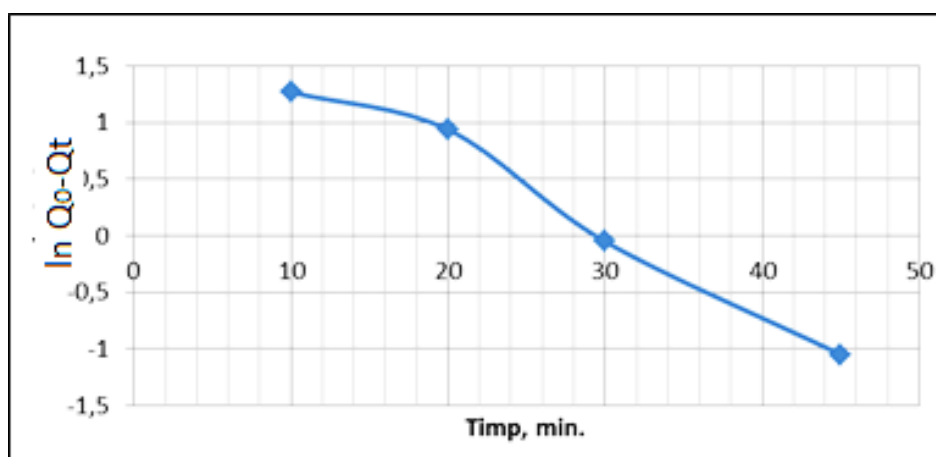


Fig. 3.15. Cinetica dizolvării *fenobarbitalului* din capsule în grafic semilogaritmic.

După care s-a calculat constanta vitezei de dizolvare după formula 3.4.

Constanta de dizolvare a capsulelor cu *fenobarbital 5 mg*, este $0,0661 \text{ min}^{-1}$.

Tabelul 3.17. K_d (min^{-1}) pentru *fenobarbital* 5 mg, în capsule

Nr Valorilor	<i>Fenobarbital</i> 5 mg, capsule		
	$\ln C_1 - \ln C_2$	$t_2 - t_1$	k_d
1	0,3309	10	0,0330
2	0,9874	10	0,0987
3	0,9985	15	0,0666
Medie			0,0661

Studiind cinetica dizolvării capsulelor cu *fenobarbital* 5 mg se observă că la timpul de dizolvare 45 min. concentrația *fenobarbitalului* trecut în soluție este de 93%, ceea ce corespunde exigențelor Ph. Eur. (nu mai puțin de 75% în 45 min) [34].

3.4. 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 principiilor active și a impurităților, din formele medicamentoase *Captopril 1 mg, capsule pentru copii, Captopril 2 mg, capsule pentru copii, Captopril 3 mg, capsule pentru copii*, precum și de a demonstra că metodele propuse satisfac cerințele de specificitate, liniaritate și exactitate.

3.4.1. 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 3.16. sunt prezentate rezultatele determinării calitative a *captoprilului* în formele medicamentoase *Captopril 1mg, capsule pentru copii; Captopril 2 mg, capsule pentru copii; Captopril 3 mg, capsule pentru copii*, iar în Figura 3.17 este prezentată cromatograma soluției probă de *captopril* [36].

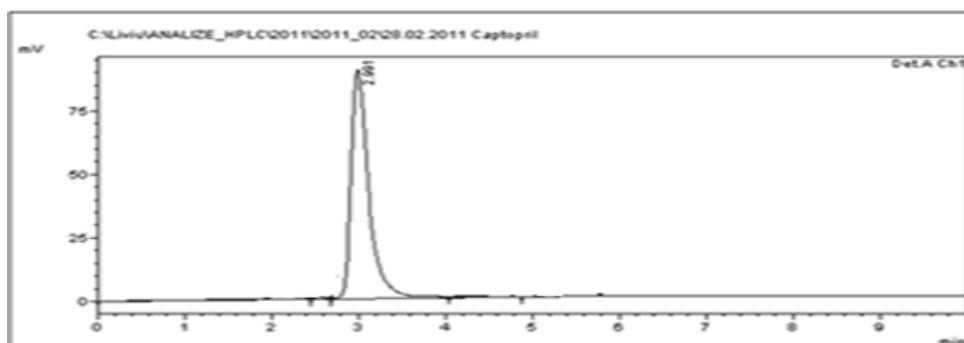


Fig. 3.16. Cromatograma HPLC a soluției standard de *captopril*.

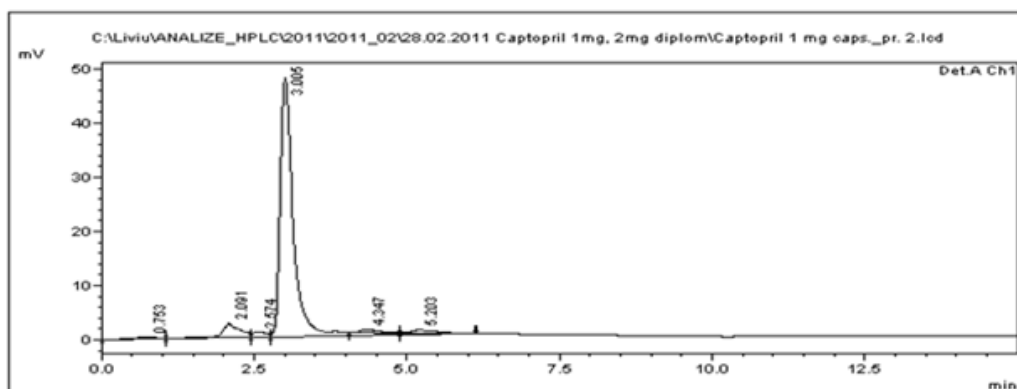


Fig. 3.17. Cromatograma HPLC a soluției probă de *captopril*.

3.4.2. Identificarea impurităților înrudite chimic

Tehnica de lucru:

Prepararea soluției probă. Circa 2500 mg (masă exactă) pentru doza de 1 mg, 1250 mg (masă exactă) pentru doza de 2 mg și 833 mg (masă exactă) pentru doza de 3 mg din conținutul capsulelor triturate, se transferă într-un balon cotat cu capacitatea de 25 ml, se dizolvă în 15 ml metanol R, se completează volumul soluției la cotă cu același solvent. Se centrifughează 15 min. și se folosește lichidul supernatant.

Prepararea soluției de referință 1. Circa 25 mg (masă exactă) disulfură de *captopril* BPCRS se transferă într-un balon cotat de 50 ml, se dizolvă în 20 ml metanol R și se completează volumul soluției cu același solvent până la cotă. 6 ml soluție obținută se transferă într-un balon cotat cu capacitatea de 100 ml, se aduce la cotă cu același solvent și se omogenizează.

Prepararea soluției de referință 2. 1 ml soluție probă se transferă într-un balon cotat cu capacitatea de 100 ml și se aduce la cotă cu soluție de referință 1 (soluția este folosită pentru verificarea eficienței sistemului cromatografic).

20 μ l de soluție probă și 20 μ l de soluție de referință 1, preparată în compartimentul „Dozare” preventiv filtrate prin filtru cu membrană 0,45 μ 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.

Verificarea eficienței sistemului cromatografic:

Sistemul cromatografic se consideră eficient, dacă în cromatograma obținută cu soluția de

referință 2, factorul de rezoluție între picurile de *captopril* și disulfură de captopril este cel puțin 2, talere teoretice pentru picul cu *captopril* trebuie să fie cel puțin 1500.

Devierile relative RSD pentru picul cu *captopril* trebuie să fie cel mult 2 %.

În Figura 3.18. 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 2 %.

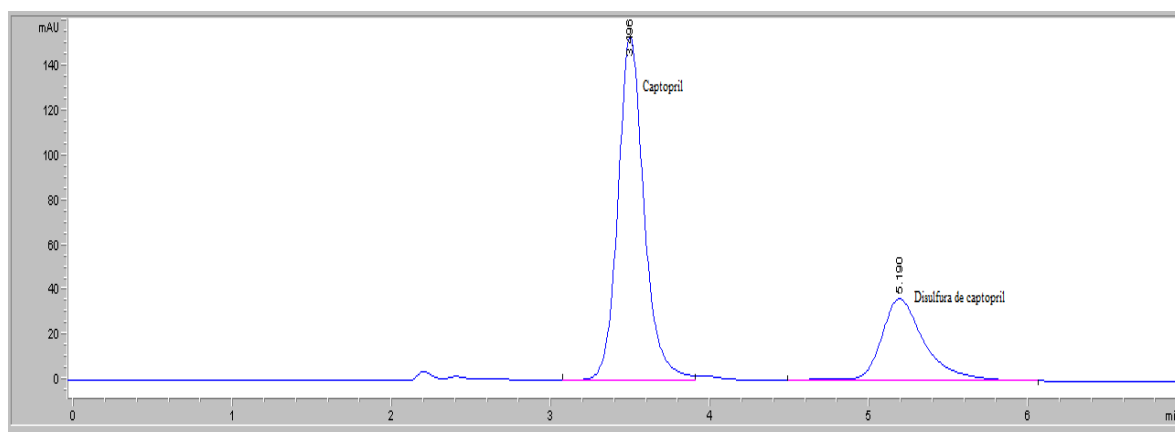


Fig. 3.18. Cromatograma HPLC a soluției standard de captopril și disulfură de captopril

3.4.3. 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 (60μg/ml). Pentru *captopril* liniaritatea a fost evaluată prin examinarea graficului semnalelor analitice în funcție de concentrația substanței [36].

Tehnica de lucru: 15 mg (masă exactă) substanță standard de *captopril* s-a plasat cantitativ într-un balon cotat cu capacitatea 25 ml, se adăugă 10 ml amestec faza mobilă: acid ortofosforic 0,1% : metanol (57:43), s-a agitat până la dizolvare, apoi cu același solvent volumul s-a completat până la cotă (*soluție stoc A*).

Din *sol. A* cu concentrația 0,6 mg/ml se prepară soluții cu concentrațiile de 0; 0,04; 0,08; 0,12; 0,16 și 0,20 mg/ml. Câte 20 μl din soluțiile obținute s-au injectat în coloana cromatografului obținând picuri corespunzătoare concentrațiilor pregătite, dar în același interval de timp. Conform rezultatelor obținute (Tab. 3.18.), a fost construit graficul de etalonare.

Tabelul 3.18. Rezultatele obținute în urma măsurărilor efectuate

S, mV	750700	1290703	2232293	2976390	3720488
C, mg/ml	0,04	0,08	0,12	0,16	0,2

În baza rezultatelor empirice tabelate a fost calculată ecuația regresiei liniare exprimată prin relația $Y=2E+07x-93464$, fiind utilizat algoritmul 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 3.19). Testul de liniaritate a fost calificat prin coeficientul de corelație $r^2=0,9951$; interceptul $y= 2E+07x$; panta $b= -93464$ [36].

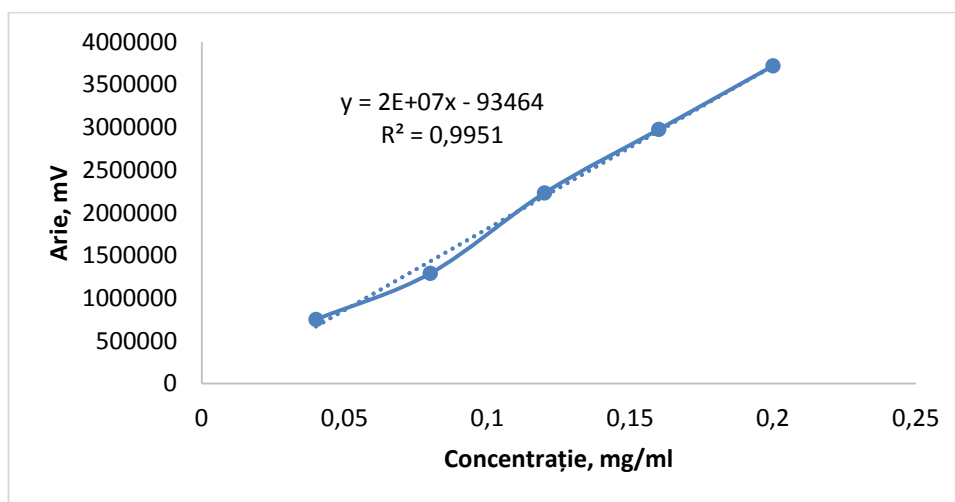


Fig. 3.19. Graficul de etalonare a *captoprilului* prin metoda HPLC

Prepararea soluției standard de captopril. Circa 15,0 g (masa exactă) de substanță standard (*captopril*) se plasează într-un balon cotat cu capacitatea 100 ml, se dizolvă în 50 ml fază mobilă: acid ortofosforic 0,1% - metanol (57:43), apoi se completează cu același solvent până la cotă și se amestecă. 1 ml soluție obținută se plasează într-un balon cotat cu capacitatea de 100 ml și se completează cu același solvent până la cotă. Soluția se utilizează proaspăt preparată.

Prepararea soluției de analizat de captopril din capsulele operculate. Conținutul a 20 de capsule se triturează în mojar. Circa 130 mg (masă exactă) de pulbere din capsule se trece cantitativ într-un balon cotat de 25 ml, se adaugă 25 ml soluție fază mobilă, se agită și pentru o bună dezagregare se ține la baie cu ultrasunet până la dezagregarea totală, apoi se centrifughează. Soluția se filtrează prin filtru de capron *Millipore XF 5423050 (0,2-0,45μm)* și se injectează în coloana cromatografului. Câte 10 μl soluție probă de analizat și soluție standard de lucru se cromatografiază pe rând, obținând cel puțin câte 5 cromatograme de fiecare soluție în condițiile indicate mai sus. Se determină valoarea medie a ariei picului *captoprilului* din cromatograma

probei analizate (S_{an}) și a probei standard (S_{st}). În baza datelor obținute a fost elaborată metoda HPLC de dozare a *captoprilului* din componența „*Capsule cu captopril 0,001; 0,002 și 0,003 g*”.

Prepararea soluției probă. Pulberea din capsule (masa exactă) echivalent cu 15 mg de *captopril* se transferă cantitativ într-un balon cotate cu capacitatea 25 ml, se adaugă 15 ml fază mobilă și se agită în decurs de 5 min pe baie cu ultrasunet, se completează volumul soluției până la cotă cu faza mobilă, se omogenizează și se filtrează prin filtru cu membrană 0,45 μm, apoi se injectează în coloana cromatografului.

Prepararea soluției standard de captopril. Circa 15 mg (masă exactă) *captopril* (standard de referință) se transferă cantitativ într-un balon cotate cu capacitatea 25 ml, se completează volumul soluției până la cotă cu faza mobilă și se omogenizează.

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 cromatograf cu lichide de înaltă performanță, obținând cel puțin 5 cromatograme pentru fiecare soluție.

Prepararea soluției de referință 1. Circa 25 mg (masă exactă) disulfură de captopril BPCRS se transferă într-un balon cotate de 50 ml, se dizolvă în 20 ml metanol R și se completează volumul soluției cu același solvent până la cotă. 6 ml soluție obținută se transferă într-un balon cotate cu capacitatea de 100 ml, se aduce la cotă cu același solvent și se omogenizează.

Prepararea soluției de referință 2. 1 ml soluție probă se transferă într-un balon cotate cu capacitatea de 100 ml și se aduce la cotă cu soluție de referință 1. (Soluția este folosită pentru verificarea eficienței sistemului cromatografic).

Cantitatea de *captopril* (X , mg/capsulă) se calculează conform formulei:

$$X = \frac{S_x \cdot m_{st} \cdot 25 \cdot C_{st} \cdot b \cdot 1000}{S_{st} \cdot 25 \cdot m_x \cdot 100} = \frac{S_x \cdot m_{st} \cdot C_{st} \cdot b \cdot 10}{S_{st} \cdot m_x}, \text{ în care: } (3.7)$$

S_x – valoarea medie a ariilor picurilor de *captopril*, calculată din cromatogramele soluției probă;

S_{st} – valoarea medie a ariilor picurilor de *captopril*, calculată din cromatogramele soluției standard de *captopril*;

m_{st} – masa probei de *captopril* utilizată la prepararea soluției standard, mg;

m_x – masa probei luată în lucru, mg;

b – masa medie a capsulelor, g;

C_{st} – conținutul de *captopril* anhidru în standardul de *captopril*, %.

Cantitatea de *captopril*, trebuie să fie de cel puțin 0,9 mg și cel mult 1,1 mg pentru doza de 1 mg, cel puțin 1,98 mg și cel mult 2,2 mg pentru doza de 2 mg, cel puțin 2,97 mg și cel mult 3,3 mg pentru doza de 3 mg, în recalcul la masa medie a unei capsule. Datele obținute pentru fiecare doză de *captopril* sunt prezentate în Tabelul 3.19.

Tabelul 3.19. Rezultatele evaluării statistice a dozării *captoprilului de 1 mg, 2 mg și 3 mg* 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	0,0030 00	0,002998
X = 0,001015 S=0,00002 Sx=0,000008 RSD%= 1,64 $\Delta = 0,00002$ $\epsilon\% = 2,22$ X, mg = 0,001015±0,00002		X = 0,002003 S=0,00001 Sx=0,000004 RSD%= 0.795 $\Delta = 0,00001$ $\epsilon\% = 0,58$ X, mg = 0,002003±0,00001		X = 0,003003 S=0,000005 Sx=0,000002 RSD%= 0,546 $\Delta = 0,00001$ $\epsilon\% = 0,18$ X, mg = 0,003003±0,00001	

3.4.4. Testul de dizolvare a captoprilului din capsule

Metoda HPLC. *Prepararea soluției standard de captopril.* 15 mg de *captopril*, se trec într-un balon cotate cu capacitatea 25 ml, se completează volumul soluției până la cotă cu faza mobilă de la compartimentul „Dozare” și se omogenizează. 4 ml soluție obținută se transferă într-un balon cotate cu capacitatea de 100 ml, se aduce până la cotă cu soluție de acid clorhidric 0,01M. Soluția se utilizează proaspăt preparată.

Prepararea soluției de acid clorhidric 0,01M. 10 ml soluție de acid clorhidric 0,1M R se trec într-un balon cotate cu capacitatea de 100 ml, se completează volumul soluției la cotă cu apă purificată R.

Efectuarea determinării: Pentru cercetarea dozei 1 mg, 2 mg și 3 mg în 6 vase se introduc 6 capsule (pentru doza de 1 mg), 3 capsule (pentru doza de 2 mg) și 2 capsule (pentru doza de 3 mg) în fiecare vas. După 45 min. se prelevează 30 ml soluție din centrul vasului pentru dizolvare, se filtrează prin filtru de hârtie „bandă albastră”, înlăturând primii 10 ml de filtrat (*soluția probă*).

20 ml de soluție probă și 20 ml de soluție standard de *captopril*, preventiv filtrate prin filtru cu membrană 0,45 mm, se injectează consecutiv în cromatograful de lichide de performanță înaltă înzestrat cu detector spectrofotometric, obținând cel puțin 3 cromatograme pentru fiecare soluție. Prepararea soluțiilor probă și standard sunt reflectate în Tabelul 3.20.

Condițiile de cromatografiere și prepararea fazei mobile sunt indicate în compartimentul „Dozare”.

Tabelul 3.20. Prepararea soluțiilor probă și standard

Denumirea soluției	Cantitatea de substanță luată în lucru, mg	Diluția 1	Diluția 2
Soluția probă <i>captopril 1mg</i>	6 capsule (6 mg)	250 ml	-
Soluția probă <i>captopril 2mg</i>	3 capsule (6 mg)	250 ml	-
Soluția probă <i>captopril 3mg</i>	2 capsule (6 mg)	250 ml	-
Soluția standard <i>captopril</i>	15 mg	25	4 ml→100 ml

Cantitatea de *captopril* (X,%), care a trecut în mediul de dizolvare din capsulă, se calculează conform formulei:

$$X = \frac{S_x \cdot m_{st} \cdot V \cdot C_{st} \cdot 4}{S_{st} \cdot a \cdot n \cdot 25 \cdot 100}, \quad \text{în care:} \quad (3.8)$$

S_x – valoarea medie a ariilor picurilor de *captopril*, calculată din cromatogramele soluției probă;

S_{st} – valoarea medie a ariilor picurilor de *captopril*, calculată din cromatogramele soluției standard de *captopril*;

m_o – masa probei de *captopril* utilizată la prepararea soluției standard, mg;

a – conținutul de *captopril* într-o capsulă, indicat în compartimentul “Componența pentru o capsulă”, mg;

n – numărul de capsule;

C_{st} – conținutul de *captopril* anhidru în standardul de *captopril*, %;

V – volumul mediului de dizolvare (250 ml).

Cantitatea de *captopril*, care a trecut în mediul de dizolvare peste 45 min. pentru fiecare capsulă trebuie să fie de cel puțin 75% din cantitatea indicată în compartimentul “Componența pentru o capsulă” (Figurile 3.20 și 3.21).

Cu rezultatele obținute în urma efectuării testului de dizolvare s-a determinat în continuare cinetica dizolvării capsulelor cu *captopril 1mg, 2mg și 3 mg*, în grafic semilogaritm (tab. 3.21).

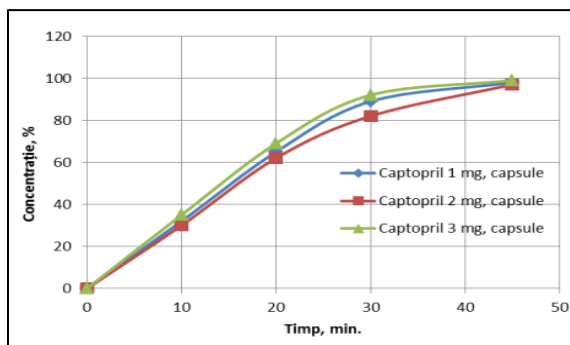


Fig. 3.20. Cinetica dizolvării capsulelor cu conținut de *captopril*

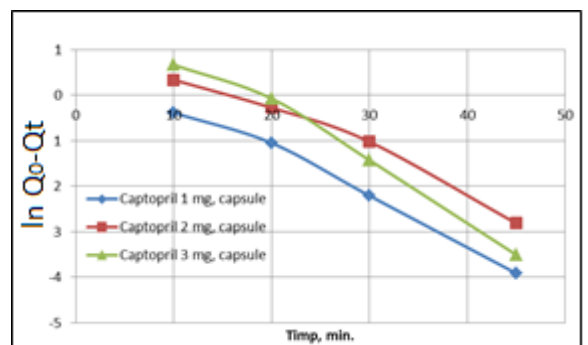


Fig. 3.21. Cinetica dizolvării *captoprilului* din capsule doza 1 mg, 2 mg, și 3 mg, în grafic semilogaritm

Tabelul 3.21. Calculul valorilor pentru graficul semilogaritmic

t, min	Captopril, 1 mg					Captopril, 2 mg					Captopril, 3 mg				
	Q ₀ Mg	C, %	Q _t mg	Q ₀ -Q _t mg	ln Q ₀ -Q _t	Q ₀ mg	C, %	Q _t mg	Q ₀ -Q _t mg	ln Q ₀ -Q _t	Q ₀ mg	C, %	Q _t Mg	Q ₀ -Q _t mg	ln Q ₀ -Q _t
10	1	32	0,32	0,68	-0,39	2	30	0,6	1,4	0,34	3	35	1,05	1,95	0,67
20	1	65	0,65	0,35	-1,05	2	62	1,24	0,76	-0,37	3	69	2,07	0,93	-0,07
30	1	89	0,89	0,11	-2,21	2	82	1,64	0,36	-1,02	3	92	2,76	0,24	-1,42
45	1	98	0,98	0,02	-3,91	2	97	1,94	0,06	-2,81	3	99	2,97	0,03	-3,51

Se prezintă în grafic semilogaritmic procentul care mai rămâne să se dizolve (rest dissolving – RD), (Q₀-Q_t) în funcție de timp, introducând RD pe scala logaritmică.

Ulterior s-a calculat constanta vitezei de dizolvare pentru fiecare din combinațiile:

- Captopril 1 mg, capsule : Captopril 2 mg, capsule
- Captopril 1 mg, capsule : Captopril 3 mg, capsule
- Captopril 2 mg, capsule : Captopril 3 mg, capsule, conform formulei 3.4.

Constanta de dizolvare a capsulelor *captopril 1,0 mg*, este 0,0986 min⁻¹ și 0,0851 min⁻¹ pentru capsule *captopril 2,0 mg* (Tab. 3.22), iar calculul valorilor pentru determinarea factorului de diferență (f₁) și factorului de similaritate (f₂) pentru ambele doze este redat în (Tab. 3.23).

Tabelul 3.22. K_d (min⁻¹) pentru ambele forme medicamentoase

#	Captopril, 1 mg			Captopril, 2 mg		
	lnC ₁ – lnC ₂	t ₂ – t ₁	k _d	lnC ₁ – lnC ₂	t ₂ – t ₁	k _d
1	0,6642	10	0,0664	0,6109	10	0,0611
2	1,1574	10	0,1157	0,7472	10	0,0747
3	1,7047	15	0,1137	1,7917	15	0,1195
Medie			0,0986			0,0851

Tabelul 3.23. Calculul valorilor pentru determinarea factorului de diferență (f₁) și factorului de similaritate (f₂).

Timp (min.)	Cantitatea dizolvată (%)		χ _r – χ _t	(χ _r – χ _t) ²
	χ _r (Captopril, 1 mg)	χ _t (Captopril, 2 mg)		
0	0	0	0	0
10	32	30	2	4
20	65	62	3	9
30	89	82	7	49
45	98	97	1	1

Compararea profilelor de dizolvare a două produse se poate efectua folosind metoda independentă de model prin intermediul a doi factori: *factor de diferență* (f_1) și *factor de similaritate* (f_2), care se calculează după metoda descrisă mai sus [5].

Conform calculelor factorul de diferență $f_1 = 4,80\%$ și cel de similaritate $f_2 = 69,4\%$ se încadrează în limitele valorilor recomandate. Autoritățile de reglementare (FDA USA) recomandă ca aceste valori să fie cuprinse între: $f_1 = 0 - 15\%$ și $f_2 = 50 - 100\%$ [5].

Astfel, putem concluziona că pentru ambele produse medicamentoase testate există similaritate. De asemenea, acest rezultat este confirmat și prin procentul de dizolvare, care constituie 98% pentru sortimentul 1 și respectiv 97% peste 45 min. pentru sortimentul 2, ceea ce corespunde exigențelor farmaceutice (nu mai puțin de 75% în 45 min.).

3.5. Concluzii la capitolul 3

Spectrul spironolactonei în UV, în intervalul lungimilor de undă 220-250 nm, prezintă un maxim de absorbție la lungimea de undă 238 ± 2 nm, fapt ce demonstrează că metoda spectrofotometrică de dozare propusă corespunde cerințelor înaintate. Spotul principal de pe cromatograma soluției probă corespunde după valoarea R_f , dimensiunea și intensitatea culorii cu spotul principal de pe cromatograma soluției standard A de *spironolactonă*, ceea ce demonstrează că metoda CSS de identificare propusă corespunde cerințelor înaintate.

Pe cromatograma soluției probă de *spironolactonă* nu s-au depistat alte spoturi suplimentare comparativ cu spotul principal de *spironolactonă*. Suma de impurități nu depășește după dimensiune și intensitatea colorației spotul din dreptul punctului d al soluției standard B de *spironolactonă* (cel mult 2.0%). Metoda cromatografică pe strat subțire propusă pentru identificarea impurităților înrudite chimic a *spironolactonei* s-a dovedit a fi o metodă simplă, rapidă și ușor de interpretat, ceea ce satisface în totalitate cerințele înaintate.

La efectuarea testului de dizolvare pentru capsule cu *spironolactonă* conform calculelor, factorii de diferență $f_1 = 3,14\%$ și cel de similaritate $f_2 = 73,48\%$ se încadrează în limitele valorilor recomandate. Pentru ambele doze testate există similaritate. Acest rezultat este confirmat și prin procentul de dizolvare după 45 min., care constituie 95% pentru *spironolactonă 6 mg* și, respectiv, 96% pentru *spironolactonă 12 mg*. La ambele sortimente acest indice este de peste 95%, ceea ce corespunde exigențelor farmaceutice (nu mai puțin de 75% în 45 min.).

La dozarea spectrofotometrică a *spironolactonei* se păstrează liniaritatea pe intervalul de concentrație a soluțiilor în diapazonul 0,00379 – 0,01893 mg/ml. Rezultatele obținute la determinarea testului de exactitate a metodei spectrofotometrice se încadrează în limitele de acceptabilitate cerute de documentele de referință, 98,0 – 102,0%.

Spectrul în UV al soluției de *fenobarbital*, în intervalul lungimilor de undă 220-280 nm

prezintă un maxim de absorbție la 240 ± 2 nm. A fost elaborată metoda spectrofotometrică de dozare a *fenobarbitalului* din componența „*Capsule cu Fenobarbital 5 mg*”. Metoda este exactă și reproductivă. Eroarea nu depășește $\pm 1,84\%$. Metoda de dozare alcalimetrică a *fenobarbitalului* din componența capsulelor este specifică și reproductivă, dar este mai puțin exactă decât cea spectrofotometrică. Eroarea relativă constituie $\pm 4,35\%$. Metodele de determinare calitativă și cantitativă a substanței active din forma farmaceutică cu conținut de fenobarbital, pot fi utilizate în scopul determinării calității în cadrul laboratoarelor specializate în domeniul medicamentelor.

La identificarea impurităților, pe cromatograma soluției probă de *fenobarbital*, suma ariilor tuturor picurilor, altele decât picul de bază, nu depășesc mai mult de 2 ori aria picului de bază calculată din cromatograma soluției de referință.

Procentul de dizolvare a *fenobarbitalului* este de 93%, ceea ce corespunde exigențelor farmaceutice.

A fost elaborată metoda HPLC de dozare a *captoprilului* din componența „*Capsule cu captopril 0,001; 0,002 și 0,003 g*”. Liniaritatea este corectă și se respectă în intervalul de concentrație în care s-a lucrat. Testul de liniaritate a fost calificat prin coeficientul de corelație $r^2 = 0,9951$; interceptul $y = 2E+07x$; panta $b = -93464$.

Metoda de dozare a *captoprilului* din probe experimentale s-a dovedit a fi eficientă și a demonstrat o regăsire a substanței active ce se încadrează în limitele de acceptabilitate cerute în documentele de referință.

Factorul de diferență $f_1 = 4,80\%$ și cel de similaritate $f_2 = 69,4\%$, pentru dozele de 1 mg și 2 mg de captopril în capsule, se încadrează în limitele valorilor recomandate de FDA USA, demonstrând similaritate a profilurilor de dizolvare. La ambele doze testul de dizolvare este de peste 97%, ceea ce corespunde exigențelor farmaceutice.

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 capsule cu *spironolactonă* au fost propuși următorii parametri de standardizare: masa medie și abaterile de la masa medie; timpul de dezagregare; omogenitatea dozării și testul dizolvării, care au fost efectuate conform metodelor descrise în FR ed. X. Metodele de dozare a spironolactonei sunt descrise la capitolul 3.

4.1.1. Determinarea masei medii a capsulelor cu *spironolactonă*

Se efectuează luând în lucru 20 de capsule. Se cântărește o capsulă intactă, se deschide, se îndepărtează conținutul și se cântărește învelișul capsulei. Diferența dintre cele două cântăriri reprezintă masa conținutului capsulei. Determinarea se repetă pe încă 19 capsule și se calculează masa medie a conținutului capsulei. În baza acestor date se determină variațiile în greutate care trebuie să se includă în limitele $\pm 10\%$ [35].

Rezultatele sunt prezentate în anexa 2, Tabelul A 2.1 și Figurile 4.1,4.2,4.3,4.4. Datele din tabel demonstrează că devierile de la masa medie a 20 de capsule se includ în limitele admise de FR. ed. X (p.193).

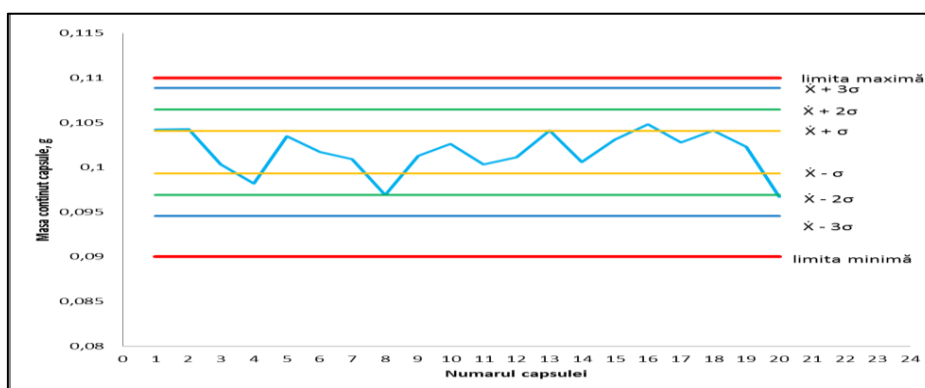


Fig. 4.1. Distribuția – conținut capsule *spironolactonă* 6 mg

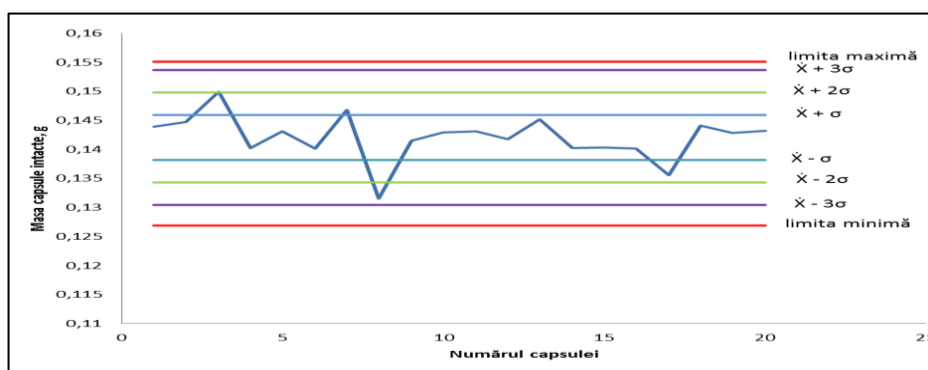


Fig. 4.2. Distribuția – capsule intacte *spironolactonă* 6 mg

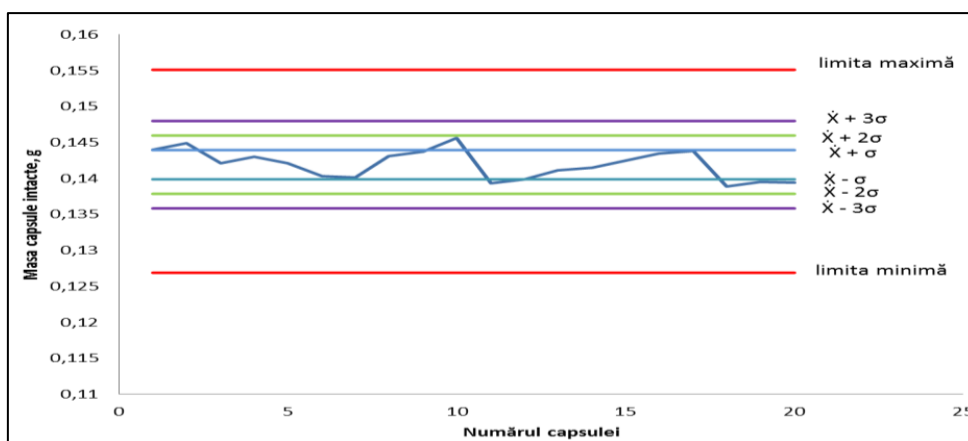


Fig. 4.3. Distribuția – conținut capsule *spironolactonă* 12 mg

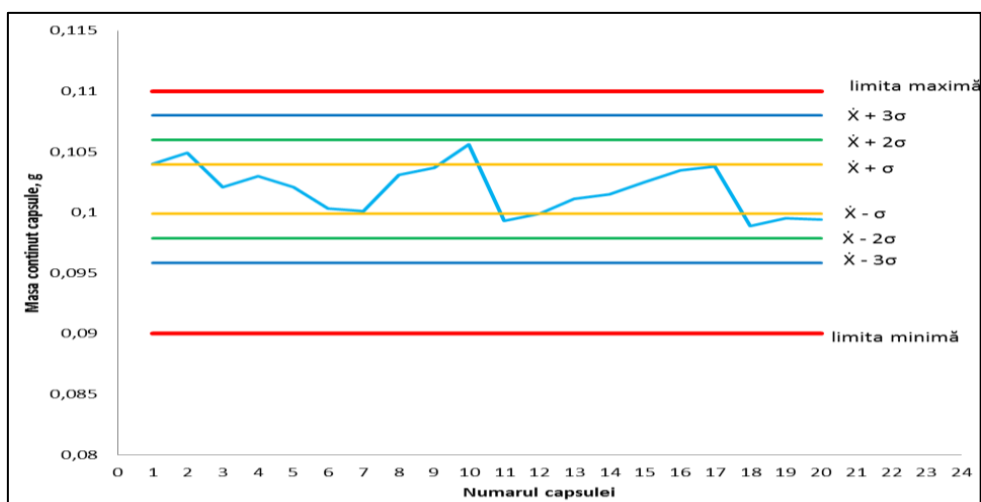


Fig. 4.4. Distribuția – capsule intacte *spironolactonă* 12 mg

4.1.2. Determinarea omogenității dozării

Pentru determinarea omogenității dozării 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 [35].

Circa 100 mg (masa exactă) din conținutul capsulelor triturate (pentru doza 6 mg) și 50 mg (pentru doza 12 mg) se trec într-un balon cotate cu capacitatea de 25 ml, se adaugă 10 ml alcool etilic 96% R, se agită energic timp de 10 min. prin încălzirea la baie de apă la temperatura de 70°C, se răcește la 20°C, se completează volumul soluției la cotă cu același solvent, se omogenizează și se filtrează prin filtru de hârtie „bandă albastră”, înlăturând primii 10 ml filtrat. 1 ml filtrat se trece într-un balon cotate cu capacitatea 50 ml, se completează volumul soluției la cota cu alcool etilic 96% R și se omogenizează (*soluția probă*).

Se citește absorbanta soluției probă la spectrofotometru, la lungimea de undă 238 nm în cuva cu grosimea stratului 10 mm, utilizând drept soluție de compensare alcool etilic de 96% R. Paralel se citește absorbanta soluției standard B de *spironolactonă*.

Cantitatea de *spironolactonă* (X) într-o capsulă, în mg, se calculează conform formulei:

$$X = \frac{A_x * a_{st} * 1 * P * 25 * 25 * b}{A_{st} * 50 * 50 * 100 * a_x * 1} \quad \text{în care,} \quad (4.1.)$$

A_{st} – absorbanța soluției standard;

A_x – absorbanța soluției de probă;

a_{st} – masa standardului luat în lucru, g;

a_x – masa probei luată în lucru, g;

b – masa medie a conținutului capsulelor, g ;

P – cantitatea de *spironolactonă* anhidra în standardul de *spironolactonă*, (%).

Prepararea soluției standard A și B de spironolactonă. Circa 0,025 g (masă exactă) de *spironolactonă* se transferă într-un balon cotat cu capacitatea 50 ml, se dizolvă în 30 ml alcool etilic 96% R, se completează volumul soluției la cotă cu același solvent și se omogenizează (*soluție standard A*). 2,5 ml soluție obținută se trec într-un balon cotat cu capacitatea 50 ml, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează. 5 ml soluție obținută se trec într-un balon cotat cu capacitatea de 25 ml, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% R și se omogenizează (*soluție standard B*).

Cantitatea de *spironolactonă*, trebuie să fie cel puțin 5,40 mg și cel mult 6,60 mg pentru doza de 6 mg, cel puțin 10,8 mg și cel mult 13,2 mg pentru doza de 12 mg, în recalcul la masa medie a unei capsule. Rezultatele determinărilor sunt reprezentate în Tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Rezultatele determinărilor omogenității dozării pentru *spironolactona*

Numărul capsulei cercetate	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Spironolactona de 6 mg</i>										
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 $t(95,9) = 2,262$ $\delta, mg = 0,11$ $X, mg = 5,77 \pm 0,11$ $\epsilon, \% = 1,90$				
<i>Spironolactona de 12 mg</i>										
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 (p.194).

4.1.3. Testul de dizolvare pentru capsule cu spironolactonă

Testul de dizolvare a fost efectuat conform metodei descrise la capitolul 3.

În cele 6 vase cu 500 ml mediu de dizolvare se introduc 1 capsulă cu *spironolactonă* (pentru doza 6mg) și 1 capsulă (pentru doza 12 mg). După 45 min. se prelevează probe care se filtrează, aruncând primii mililitri de filtrat (soluția probă) și se supun spectrofotometrării. Pentru doza 12 mg, 5 ml de filtrat se transferă într-un balon cotat cu capacitatea de 10 ml, se aduce până la cotă cu mediul de dizolvare. Paralel se face proba cu o capsulă goală, care servește ca probă de referință. Soluția de control este mediul de dizolvare. Absorbanța se măsoară la spectrofotometru la λ 238 nm [35].

Cantitatea de *spironolactonă* (X) care a trecut în mediul de dizolvare din capsulă, se calculează în procente cu ajutorul formulelor 4.2 și 4.3.

$$X_{(6\text{ mg})} = \frac{(A_x - A_{\text{ref}}) \times m_{\text{st}} \times 1 \times P \times 500 \times 100\%}{A_{\text{st}} \times 50 \times 50 \times 100 \times n \times N}, \quad (4.2.)$$

$$X_{(12\text{ mg})} = \frac{(A_x - A_{\text{ref}}) \times m_{\text{st}} \times 1 \times P \times 500 \times 10 \times 100\%}{A_{\text{st}} \times 50 \times 50 \times 100 \times n \times 5 \times N}, \quad \text{în care:} \quad (4.3.)$$

A_x – absorbanța soluției probă;

A_{st} – absorbanța soluției standard de *spironolactonă*;

A_{ref} – absorbanța soluției de referință;

m_{st} – masa probei standard de *spironolactonă* utilizată la prepararea soluției standard, g;

N – conținutul de *spironolactonă* într-o capsulă, indicat în compartimentul „Componența pentru o capsulă”, g ;

P – cantitatea de *spironolactonă* anhidra în standardul de *spironolactonă*, (%).

n – numărul de capsule.

Cantitatea de *spironolactonă*, care a trecut în mediul de dizolvare peste 45 min., trebuie să fie de cel puțin 75% din cantitatea indicată în compartimentul „Componența pentru o capsulă”.

Prepararea soluției 1% laurilsulfat de sodiu în acid clorhidric 0,1 M.

10 g laurilsulfat de sodiu R se transferă într-un balon cotat cu capacitatea de 1000 ml, se dizolvă în 800 ml acid clorhidric 0,1 M, se completează volumul soluției cu acid clorhidric 0,1 M

până la cotă și se omogenizează. Termenul de valabilitate a soluției este de 2 luni la păstrarea în loc ferit de lumină, la temperatura camerei.

Prepararea soluției standard de spironolactonă

1ml soluție standard A, preparată în compartimentul „Dozare”, se trec într-un balon cotat cu capacitatea de 50 ml, se completează volumul soluției la cotă cu soluție 1% de laurilsulfat de sodiu R în acid clorhidric 0,1 M și se omogenizează. Rezultatele determinărilor sunt reflectate în Tabelul 4.2.

Tabelul 4.2 Rezultatele testului de dizolvare pentru *spironolactonă*

Numărul capsulei	1	2	3	4	5	6
<i>Spironolactonă 6 mg</i>						
Cantitatea de substanță activă, %	94,92	96,91	96,78	95,36	96,25	94,55
n=6 Xm, % = 95,80 S = 0,99 S ² = 0,98	Sx = 0,40 RSD, % = 1,04 t(95,9) = 2,571 δ, % = 1,04		X, % = 95,80±1,04 ε, % = 1,09			
<i>Spironolactonă 12 mg</i>						
Cantitatea de substanță activă, %	92,07	91,75	91,95	92,86	91,32	90,54
n=6 Xm, % = 91,75 S = 0,78 S ² = 0,60	Sx = 0,32 RSD, % = 0,85 t(95,9) = 2,571 δ, % = 0,82		X, % = 95,80±1,04 ε, % = 0,90			

Rezultatele obținute se includ în limitele prevăzute de DAN.

4.1.4. Determinarea timpului de dezagregare

Determinarea timpului de dezagregare se apreciază cu ajutorul dispozitivului numit „coșul oscilant”, prevăzut de Ph. Eur. Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 4.3.

Tabelul 4.3. Rezultatele determinării timpului de dezagregare pentru *spironolactonă*

Numărul capsulei	1	2	3	4	5	6
<i>Spironolactonă 6 mg</i>						
Timpul de dezagregare, min.	6,20	6,55	7,30	7,15	6,45	6,35
n=6 Xm, min. = 7,07 S = 0,45 S ² = 0,20	Sx = 0,18 RSD, % = 6,75 t(95,9) = 2,571 δ, % = 0,47		X, % = 7,07±0,47 ε, % = 7,09			
<i>Spironolactonă 12 mg</i>						
Timpul de dezagregare, min.	6,15	6,40	7,10	6,20	6,05	7,10
n=6 Xm, min. = 6,50 S = 0,48 S ² = 0,23	Sx = 0,20 RSD, % = 7,36 t(95,9) = 2,571 δ, % = 0,50		X, % = 6,50±0,50 ε, % = 7,73			

Toate capsulele trebuie să dezagregheze în maxim 30 min. [9].

Rezultatele obținute corespund cerințelor FR ed. X. Timpul de dezagregare a capsulelor nu depășește valoarea de 8 min. [35].

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

Termenul de valabilitate s-a determinat în mod experimental prin conservarea preparatului medicamentos pe o anumită perioadă de timp, în care substanța medicamentoasă corespunde tuturor cerințelor DAN [3, 4, 10, 11, 21, 24].

Actualmente se folosesc metode expres de determinare a stabilității care se bazează pe determinarea calității medicamentului în condiții de timp redus. Una dintre aceste metode este metoda „Degradării accelerate”, care constă în conservarea produsului medicamentos la temperaturi ce depășesc temperatura normală de conservare a medicamentului. La temperaturi mai ridicate, de regulă, se accelerează procesele fizico-chimice, care duc la modificări nedorite în componența medicamentului. Astfel la temperaturi mai ridicate, intervalul de timp în care parametrii de calitate urmăriți pentru produsul medicamentos se află în limitele admisibile, se micșorează artificial. Aceasta permite de a scurta esențial timpul necesar pentru determinarea termenului de valabilitate [3, 4, 10, 24].

Cel mai simplu procedeu de determinare a termenelor de valabilitate a substanțelor și a formelor lor medicamentoase se bazează pe regula lui Van-Goff: la majorarea temperaturii cu 10°C viteza reacției chimice crește de 2-4 ori. Această regulă este corectă pentru acele reacții, care decurg într-un interval de temperaturi nu prea mari. De aceea, pentru determinarea termenelor de conservare, se folosește un interval de 10°C și cercetarea se face la temperatura de 40-70°C. Pe baza acestei reguli a fost elaborată „instrucțiunea temporară pentru determinarea termenelor de valabilitate a preparatelor medicamentoase” [3, 4, 24].

Pentru determinarea termenului de valabilitate s-au folosit termostatele TC-80-2, TC-80-2W-450 M, care au asigurat temperaturile de 40°C și 60°C. Capsulele au fost ambalate corespunzător. Cea mai înaltă temperatură a experimentului trebuie să permită obținerea rezultatelor în cel mai scurt timp, însă trebuie să se țină cont de limitele la care are loc degradarea produsului medicamentos. Pentru capsule temperatura selectată a fost de 60°C.

Determinarea termenului de valabilitate prin metoda „degradării accelerate” se petrece pe trei serii ale medicamentului. Observările asupra calității medicamentului se fac după parametrii prevăzuți de MFT. Parametrii care nu se modifică în timpul păstrării sunt verificați doar în momentul plasării produsului spre păstrare [29, 37].

Parametrii de calitate a capsulelor în procesul „degradării accelerate” se determină la

intervale de timp egale cu 6 luni în condiții de păstrare obișnuite. Astfel, pentru temperatura de 40°C, periodicitatea constituie 46 de zile, iar pentru temperatura de 60°C – 12 zile. Cantitatea produsului medicamentos destinat conservării experimentale trebuie să fie suficientă pentru șase teste de control. Începutul experimentului se consideră momentul plasării medicamentului în termostat, iar finalul – momentul în care medicamentul nu mai corespunde cerințelor DAN.

În procesul studierii stabilității capsulelor o atenție deosebită se acordă conținutului de substanță activă în forma farmaceutică. Din acest motiv, pentru studierea cineticii degradării trebuie folosită o metodă de analiză ce ar permite determinarea substanței active în prezența produselor de degradare. Astfel, pentru determinarea stabilității *spironolactonei* în capsule operculate a fost folosită metoda spectrofotometrică (vezi cap.3, pag. 45) [35, 37].

Pentru determinarea termenului de valabilitate a capsulelor cu *Spironolactonă* 0,006 g și 0,012 g, atât în condiții obișnuite la +25°C, cât și prin metoda „degradării accelerate”, a fost calculată viteza reacției de degradare a *spironolactonei* la diferite temperaturi. Pentru aceasta a fost determinat gradul reacției de degradare și a fost calculată constanta vitezei de degradare.

Pentru determinarea gradului reacției de degradare a *spironolactonei* în capsule de 0,006 g și 0,012 g s-a folosit metoda spectrofotometrică de dozare a conținutului de substanță activă în probe, care au fost supuse termostatării la 40°C și 60°C, până la micșorarea conținutului de *spironolactonă* de 10%. Se observă că micșorarea cu 10% a conținutului de *spironolactonă* în capsule la păstrarea la 60°C are loc peste 60 zile, iar la 40°C peste 230 zile. Semnele degradării medicamentului sunt și culoarea modificată în galben-brun a conținutului capsulelor, precum și mirosul apărut la aceste termene.

La construirea graficului dependențelor logaritmului concentrației de timpul termostatării atât pentru 60°C (Figura 4.5.), cât și pentru 40°C (Figura 4.6.) se observă că aceasta este liniară.

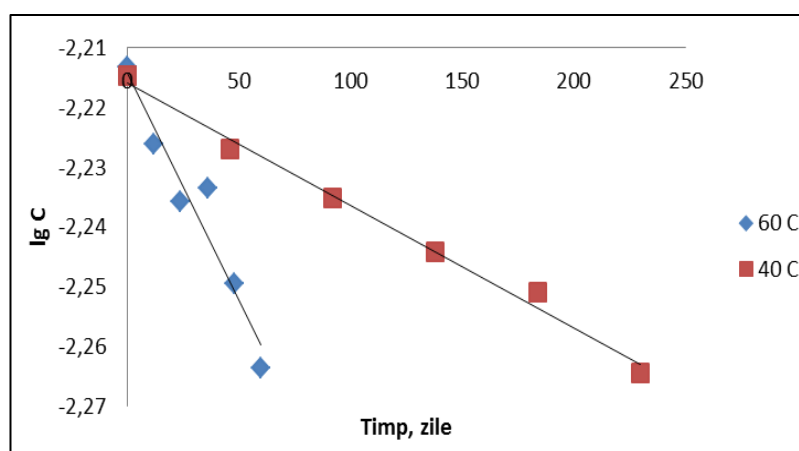


Fig. 4.5. Dependența $\lg C$ (*spironolactonă*) = $f(t)$, *Spironolactonă* 6 mg, capsule.

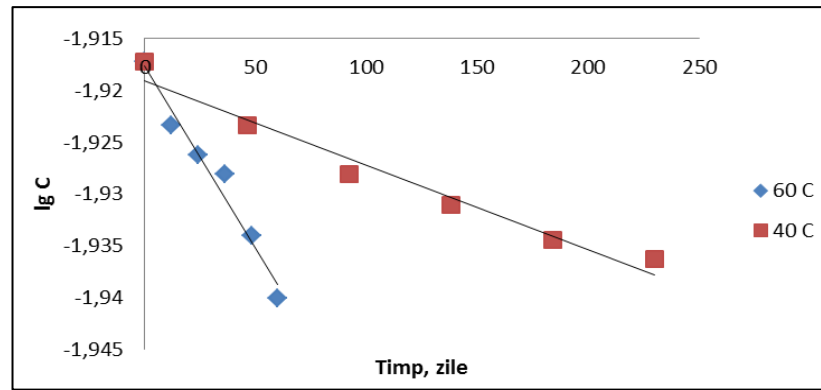


Fig. 4.6. Dependența $\lg C$ (*spironolactonă*) = $f(t)$, *Spironolactonă 12 mg*, capsule.

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 lui Vant-Goff :

$$K = \frac{2,303 \cdot \lg C_0 / C_\tau}{T}, \quad \text{în care:} \quad (4.4)$$

K – constanta vitezei reacției de degradare;

C_0 – concentrația inițială a substanței în produs;

C_τ – concentrația substanței la momentul τ ;

τ – timpul depozitării , zile.

Rezultatele determinării cantitative a capsulelor cu spironolactonă de 6 mg și 12 mg pentru 3 serii de produs (1100; 2100; 3100) sunt prezentate în Tabelul 4.4.

Tabelul 4.4. Rezultatele determinării cantitative a *spironolactonei* în capsule

T, Zile	60°C			T, zile	40°C		
	1100	2100	3100		1100	2100	3100
<i>Spironolactona în capsule de 6,0 mg</i>							
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
<i>Spironolactona în capsule de 12,0 mg</i>							
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	0,01185	0,01192	0,01180	92	0,01180	0,01168	0,01177
36	0,01180	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

Constantele vitezei reacțiilor de degradare a spironolactonei în capsule sunt prezentate în Tabelul 4.5.

Tabelul 4.5. Constantele vitezei reacțiilor de degradare s⁻¹

Seriile	Temperatura termostatării	
	40°C	60°C
<i>Spironolactona în capsule de 6,0 mg</i>		
1100	0,00051	0,00191
2100	0,00050	0,00156
3100	0,00047	0,00156
<i>Spironolactona în capsule de 12,0 mg</i>		
1100	0,00025	0,00089
2100	0,00020	0,00060
3100	0,00023	0,00076

Cunoscând constantele vitezei reacției de degradare a *spironolactonei*, cu ajutorul ecuației lui Arenius se determină energia de activare (formula 4.5).

$$E = \frac{\lg K_1 / K_2 \cdot 2.303 \cdot R}{1/T_2 - 1/T_1}, \text{ în care:} \quad (4.5)$$

E – energia de activare kJ/mol;

R – constanta molară a gazelor egală cu 8,314 J/mol;

K1 și K2 – constantele vitezei de degradare la temperaturi absolute T1 și T2.

Energia de activare a fost calculată și prin metoda grafică, folosind (formula 4.6.).

$$E = 2,303 \cdot \text{tg}\alpha \cdot E \cdot R, \quad \text{în care:} \quad (4.6)$$

R – constanta universală a gazelor;

tgα – tangenta unghiului de înclinare a dreptei către axa absciselor;

E – raportul scării de pe axa absciselor către scara de pe axa ordonatelor.

Rezultatele obținute sunt redată în (Tab. 4.6), în care se observă, că valorile energiei de activare a degradării *spironolactonei* corelează între ele [37].

Tabelul 4.6. Valorile energiei de activare.

Seriile	Energia de activare (40-60°C), kJ/mol
Doza de 6 mg	
1100	57,83
2100	49,32
3100	52,74
Doza de 12 mg	
1100	55,76
2100	53,38
3100	51,90

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. Aceste valori au fost folosite la calcularea termenului de valabilitate a capsulelor studiate la temperatura de 25°C (Tab. 4.7) conform ecuației 4.4:

Tabelul 4.7. Termenul de valabilitate a capsulelor cu *spironolactonă* la 25°C determinat prin metoda „degradării accelerate”.

Seriile	Energia de activare (40-60°C), kJ
Doza de 12 mg	
1100	1,46
2100	1,70
3100	1,42
Doza de 6 mg	
1100	1,05
2100	1,18
3100	0,94

Se observă că termenul de valabilitate pentru seriile cercetate este de 1 an pentru *spironolactonă 6 mg* și 1,5 ani pentru *spironolactonă 12 mg* [37].

Stabilitatea a fost determinată și prin metoda clasică, seriile de capsule fiind depozitate timp de 12 luni la temperatura +25°C, în condiții de umiditate 60% ±5%, la loc ferit de lumină. La începutul depozitării experimentale s-a petrecut dozarea prin metoda spectrofotometrică în UV.

S-au determinat indici de calitate: aspectul, identificarea, uniformitatea masei, testul de dezagregare, testul de dizolvare, impurități înrudite chimic, omogenitatea dozării, dozarea substanței active. Determinările s-au efectuat paralel pentru toate trei serii. Pe perioada testărilor preparatul și-a păstrat proprietățile fizico-chimice și a corespuns cerințelor atribuite calității în conformitate cu DAN.

Datele experimentale sunt prezentate în anexă 3, Tabelul A.3.1.

4.3. Standardizarea fenobarbitalului în capsule

Pentru capsule cu fenobarbital au fost propuse metodele de standardizare folosite pentru capsule cu *spironolactonă* (vezi 4.1). Metoda de dozare a fenobarbitalului este descrisă la capitolul 3.

4.3.1. Determinarea masei medii a capsulelor cu fenobarbital

Se efectuează luând în lucru 20 de capsule. În baza datelor obținute se determină variațiile în greutate care trebuie să se includă în limitele ±10%.

Rezultatele obținute sunt redată în anexa 2, Tabelul A 2.2. și Figurile 4.7,4.8.

Rezultatele din tabel ne 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.

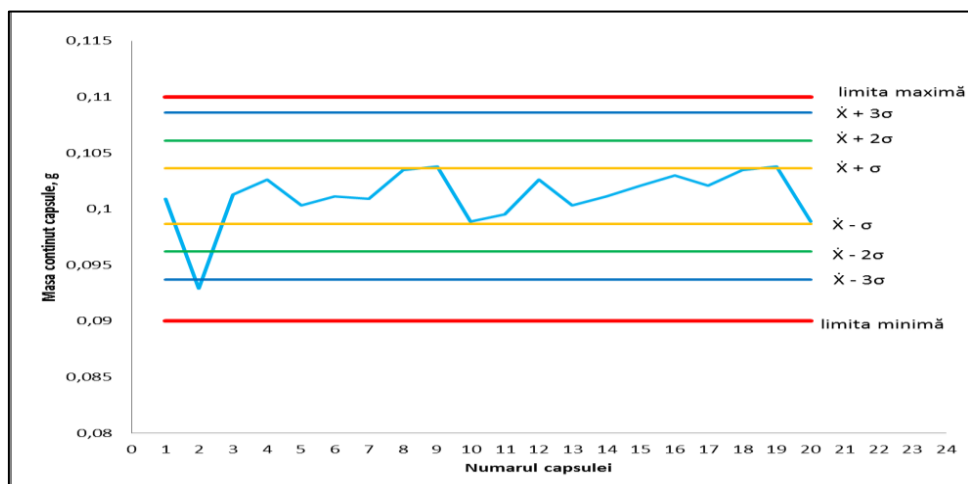


Fig. 4.7. Distribuția – conținut capsule *fenobarbital* 5 mg

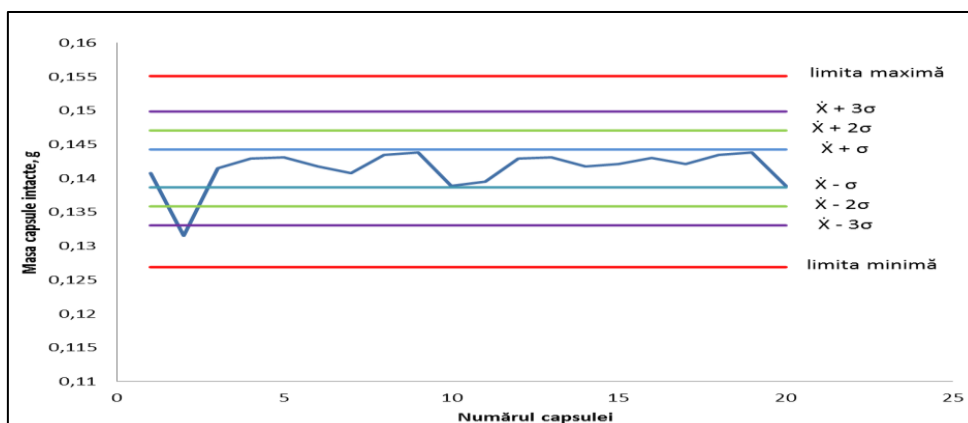


Fig. 4.8. Distribuția – capsule intacte *fenobarbital* 5 mg.

4.3.2. Determinarea omogenității dozării

Pentru determinarea omogenității dozării se folosesc 10 capsule, cărora li se determină în prealabil masa conținutului. Dozarea *fenobarbitalului* din componența fiecărei capsule se efectuează prin metoda spectrofotometrică UV.

Spectrofotometria în UV. 100 mg (pulbere cu conținutul capsulei, masă exactă) se trece cantitativ într-un balon cotat cu capacitatea 100 ml, se adaugă 25 ml soluție bazică, se agită până la dezagregarea totală, se completează cu aceeași soluție până la cotă și din nou se agită. Soluția se filtrează, îndepărtând primele porțiuni de filtrat (soluția A).

5 ml soluție obținută se trec într-un balon cotat cu capacitatea 25 ml, se completează cu același solvent până la cotă și se agită (soluția B).

Se citește absorbanta soluției examinate la spectrofotometru, la lungimea de undă 240 nm, în cuva cu grosimea stratului 10 mm, utilizând în calitate de soluție de comparare soluția bazică.

Paralel se citește absorbanta soluției standard de *fenobarbital*.

Cantitatea de *fenobarbital* (X, g/capsulă) se calculează conform formulei 4.7.

$$X = \frac{A_{x240} \cdot a_{st} \cdot l \cdot 100 \cdot 25 \cdot b \cdot P}{A_{st240} \cdot a_x \cdot 100 \cdot 5 \cdot 50 \cdot 100}, \quad \text{în care :} \quad (4.7)$$

X – conținutul *fenobarbitalului* într-o capsulă, g;

A_{st240} – absorbanta soluției standard la 240 nm;

A_{x240} – absorbanta soluției de analizat la 240 nm;

a_{st} – masa standardului luat în lucru, g;

a_x – masa probei luată în lucru, g;

b – masa medie a capsulelor, g ;

P – concentrația standardului, %.

Prepararea soluției standard de fenobarbital. 50 mg de *fenobarbital* (masă exactă) masă standard se dizolvă în soluție bazică într-un balon cotat de 100 ml (soluție C). 1 ml soluție C se diluează cu soluție bazică până la 50 ml într-un balon cotat (soluție standard D). Soluția se folosește proaspăt pregătită.

Prepararea soluției bazice. 2,5 g de clorură de sodiu R, 2,85 g de tetraborat de sodiu R și 10,5 g de acid boric R se dizolvă în 900 ml până la 50 ml într-un balon cotat (soluție D). Se folosește proaspăt pregătită. Se dizolvă apă prin încălzire la $\approx 50^\circ\text{C}$. După răcire se aduce cu apă la 1 litru, într-un balon cotat. Apoi cu soluție de hidroxid de sodiu 1M se ajustează pH-ul până la valoarea 10.

Conținutul de *fenobarbital* într-o capsulă trebuie să fie: 0,0045 – 0,0055 g. Rezultatele determinărilor sunt reprezentate în tab. 4.8.

Tabelul 4.8. Rezultatele determinărilor omogenității dozării *fenobarbitalului*

Numărul capsulei cercetate	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Conținutul fenobarbitalului în capsulă, mg	4,95	4,90	4,72	4,94	4,80	4,92	4,96	4,90	4,68	4,72
Minim: 4,68 mg Maxim: 4,96 mg $X(-) = 3,49\%$ $X(+) = 2,29\%$	n=10 $X_m, \text{mg} = 4,85$ $S = 0,10$ $S^2 = 0,01$ $S_x = 0,03$							RSD, % = 2,14 $t(95,9) = 2,262$ $\delta, \text{mg} = 0,07$ $X, \text{mg} = 4,85 \pm 0,07$ $\epsilon, \% = 1,90$		

Din tabel se observă că 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.

4.3.3. Testul dizolvării pentru capsule cu fenobarbital

Metoda este descrisă la capitolul 3. În cele 6 vase cu 500 ml mediu de dizolvare se introduce câte o capsulă cu *fenobarbital*. După 45 min. se prelevează probe, care se filtrează și se supun analizei spectrofotometrice. Paralel se face proba cu o capsulă goală, care servește ca probă de referință. Soluția de control este mediul de dizolvare. Se citește absorbanta soluției probă la spectrofotometru, la lungimea de undă 240 nm, în cuva cu grosimea stratului de 10 mm.

Cantitatea de *fenobarbital* (X), în procente, care a trecut în mediul de dizolvare din capsulă, se calculează cu ajutorul formulei 4.8.

$$X = \frac{(A_x - A_{ref}) \times m_{st} \times V_m \times (100 - U_{st}) \times 100\%}{A_{st} \times a \times 50 \times 50 \times 100}, \text{ în care:} \quad (4.8)$$

A_x – absorbanta soluției probă;

A_{st} – absorbanta soluției standard de *fenobarbital*;

A_{ref} – absorbanta soluției de referință;

V_m – volumul utilizat ca mediu de dizolvare (500 ml) ;

m_{st} – masa probei standard de *fenobarbital* utilizată la prepararea soluției standard, g;

a – conținutul de *fenobarbital* într-o capsulă, indicat în compartimentul „Componența pentru o capsulă”, g ;

U_{st} – valoarea umidității standardului, %;

Cantitatea de *fenobarbital*, care a trecut în mediul de dizolvare peste 45 min. trebuie să fie cel puțin 75% din cantitatea indicată în compartimentul „Componența pentru o capsulă”.

Prepararea mediului de dizolvare: 5,0 g clorură de sodiu R; 5,7 g tetraborat de sodiu R și 21,0 g acid boric R se dizolvă în 1800 ml apă purificată prin încălzire la temperatura $\approx 50^\circ\text{C}$. După răcire se aduce cu apă purificată până la 2 litri, într-un balon cotat, apoi cu soluție hidroxid de sodiu 1 M se ajustează pH-ul până la 10,0.

Prepararea soluției standard: 0,025 g de *fenobarbital* (masă exactă) standard se dizolvă în soluție tampon borat cu pH-ul ajustat la 10,0 într-un balon cotat de 50 ml. 1 ml soluție obținută se trec într-un balon cotat cu capacitatea de 50 ml și se aduce la cotă cu același solvent, care a servit drept mediu de dizolvare. Rezultatele obținute se includ în limitele prevăzute de FR ed.X. Rezultatele determinărilor testului de dizolvare pentru capsule cu *fenobarbital* sunt reflectate în Tabelul 4.9.

Tabelul 4.9. Rezultatele determinării testului de dizolvare

Numărul capsulei	1	2	3	4	5	6
Cantitatea de substanță activă , %	99,85	96,7	84,49	93,46	90,29	96,09
n=6 Xm, % = 93,49 S = 5,45 S ² = 29,74	Sx = 2,23 RSD, % = 5,83 t(95,9) = 2,571 δ, % = 5,72		X, % = 93,49 ± 5,72 ε, % = 6,12			

4.3.4. Determinarea timpului de dezagregare

Determinarea timpului de dezagregare se determină cu ajutorul dispozitivului numit „coșul oscilant” (descriș în subcap. 4.1.4). Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 4.10. Toate capsulele trebuie să dezagregheze în maxim 30 min. Rezultatele obținute corespund cerințelor FR ed. X. Timpul de dezagregare a capsulelor nu depășește valoarea de $10,23 \pm 1,39$ min.

Tabelul 4.10. Rezultatele determinării timpului de dezagregare

Numărul de ordine al capsulei	1	2	3	4	5	6
Timpul de dezagregare, min.	9,45	10,30	8,50	10,40	9,20	11,10
n=6 Xm, min. = 10,23 S = 0,95 S ² = 0,89	Sx = 0,39 RSD, % = 9,62 t(95,9) = 2,571 δ, min. = 1,39		X, min. = 10,23 ± 1,39 ε, % = 10,10			

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

Metoda este descriș în compartimentul 4.2. Pentru evaluarea gradului reacției de degradare a *fenobarbitalului* în capsule prin metoda spectrofotometrică, s-a determinat conținutul de substanță activă în probe, care au fost supuse termostatării la 40°C și 60°C până la micșorarea conținutului de fenobarbital cu 10%. Rezultatele obținute în timp real sunt reflectate în anexa 3 tab. A 3.2.

Se observă că micșorarea cu 10% a conținutului de *fenobarbital* în capsule păstrate la 60°C are loc peste 60 zile, iar la 40°C-peste 230 zile. Semnele degradării medicamentului sunt culoarea modificată în galben-brun a conținutului capsulelor, precum și mirosul apărut la aceste termene.

Rezultatele determinării cantitative a capsulelor cu *fenobarbital* pentru determinarea stabilității cu metoda degradării accelerate sunt prezentate în Tabelul 4.11.

La construirea graficului dependențelor logaritmului concentrației de timpul termostatării, atât pentru 60°C (Figura 4.9), cât și pentru 40°C (Figura 4.10) se observă, că aceasta este liniară.

Acest fapt denotă că degradarea *fenobarbitalului* în forma farmaceutică, decurge conform unei reacții de ordinul întâi, deci se poate calcula constanta vitezei de degradare conform ecuației lui Van – Goff.

Tabelul 4.11. Rezultatele determinării cantitative a capsulelor cu *fenobarbital* în studiul stabilității

T Zile	60°C			T zile	40°C		
	1100	2100	3100		1100	2100	3100
0	0,00510	0,00495	0,00505	0	0,0051	0,00495	0,00505
12	0,00493	0,00486	0,00497	46	0,00493	0,00483	0,00485
24	0,00485	0,00492	0,00480	92	0,00480	0,00468	0,00477
36	0,00480	0,00467	0,00464	138	0,00472	0,00459	0,00473
48	0,00464	0,00452	0,00455	184	0,00463	0,00456	0,00446
60	0,00448	0,00432	0,00464	230	0,00444	0,00458	0,00480

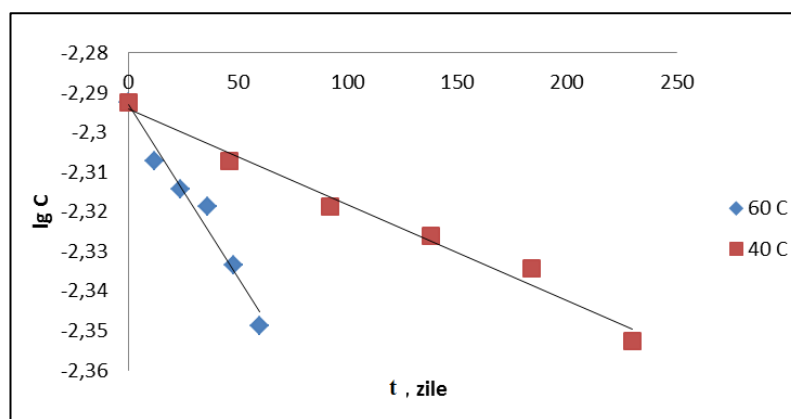


Fig.4.9. Reprezentarea grafică a dependenței logaritmului concentrației de timp (40°C)

Constantele vitezei reacțiilor de degradare sunt prezentate în Tabelul 4.12.

Tabelul 4.12. Constantele vitezei reacțiilor de degradare , s⁻¹

Seriile	Temperatura termostatării	
	40°C	60°C
1100	0,000617	0,002176
2100	0,000495	0,001513
3100	0,000574	0,001877

Pentru determinarea termenului de valabilitate la temperatura obișnuită de păstrare (25°C), a fost construit graficul dependenței logaritmului constantei vitezei de degradare (lg K) de valoarea inversă a temperaturii absolute (1/T) (Figura 4.10). S-a obținut o dependență liniară, fapt ce a permis, prin extrapolare, de a găsi valorile constantei vitezei de degradare la 25°C.

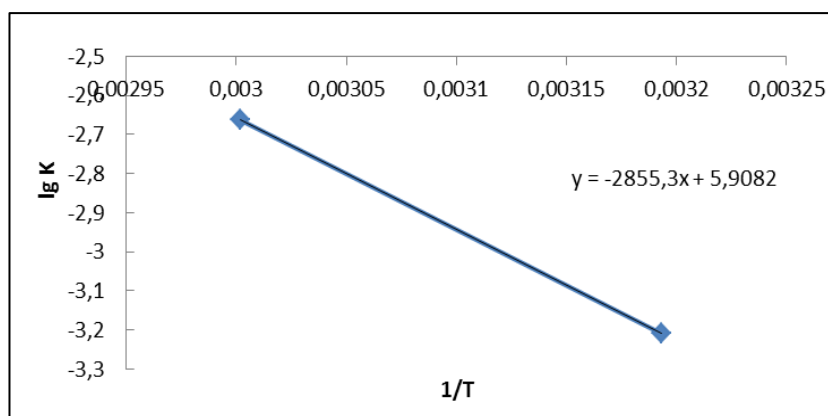


Fig. 4.10. Dependența logaritmului constantei vitezei reacției de degradare de valoarea inversă a temperaturii absolute (Rezultatele pentru toate seriile coincid)

Cunoscând constantele vitezei reacției de degradare, cu ajutorul ecuației lui Arrhenius se determină energia de activare. Energia de activare s-a calculat, folosind formulele 4.5 și 4.6. Rezultatele obținute sunt redată în Tabelul 4.13, din care se observă, că valorile energiei de activare a degradării *fenobarbitalului* corelează între ele.

Tabelul 4.13. Valorile energiei de activare *Fenobarbital* 5 mg, capsule

Seriile	Energia de activare (40-60°C), kJ
1100	52,28
2100	53,09
3100	51,86

După valorile energiei de activare a fost calculată constanta vitezei de degradare la 25°C după ecuația 4.4.

Se observă că, termenul de valabilitate pentru seriile cercetate este de 2 ani (Tab. 4.14). Convențional, pentru siguranță, termenul de valabilitate pentru capsule cu *fenobarbital* este stabilit 1,5 ani [29].

Tabelul 4.14. Termenul de valabilitate a capsulelor cu *fenobarbital* 5 mg la 25°C determinat prin metoda „degradării accelerate”

Seriile	Termen de valabilitate (ani)
1100	2,39
2100	1,92
3100	2,17

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).

4.5.1. Determinarea masei medii a capsulelor cu *captopril*

Rezultatele obținute sunt prezentate în anexa 2, Tab. A 2.3.; A 2.4.; A 2.5.

Rezultatele din tabel demonstrează că devierile de la masa medie a 20 de capsule se includ în limitele de $\pm 2,4\%$ pentru doza de 1mg și deci se includ în limitele admise de FR ed. X.

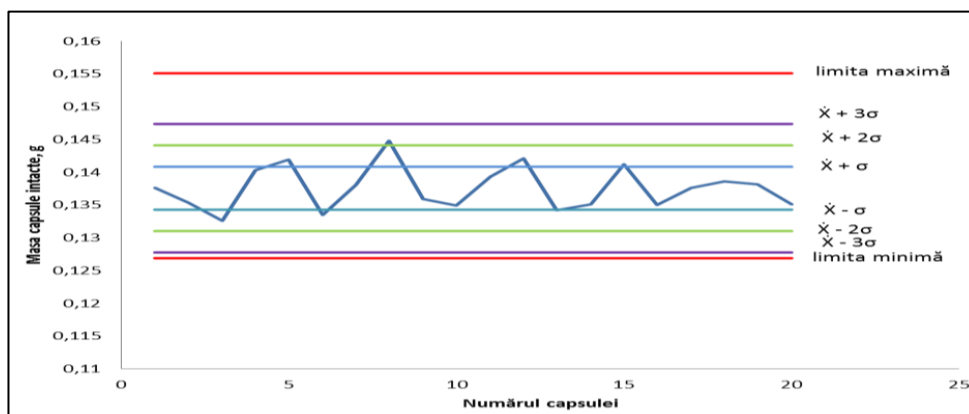


Fig. 4.11. Distribuția – capsule intacte cu *captopril* 1 mg

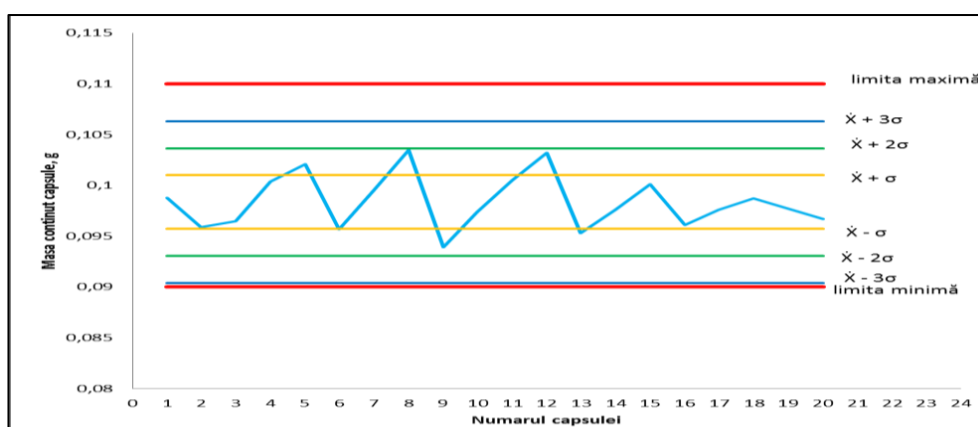


Fig. 4.12. Distribuția – conținutul capsulelor cu *captopril* 1 mg

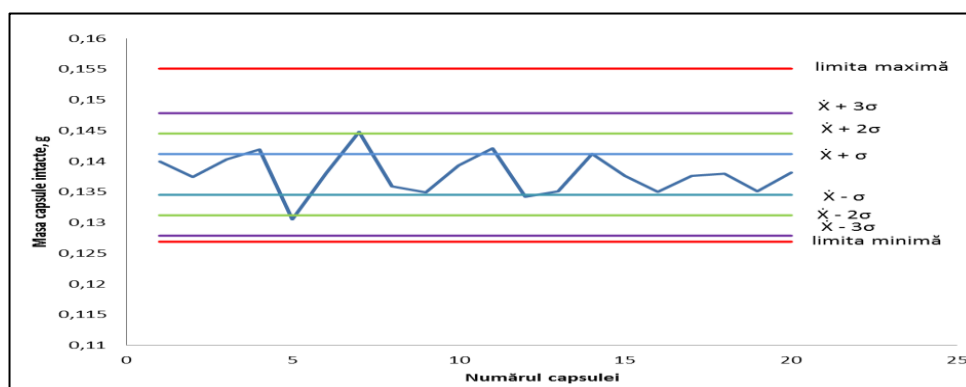


Fig.4.13. Distribuția – capsule intacte *captopril* 2 mg

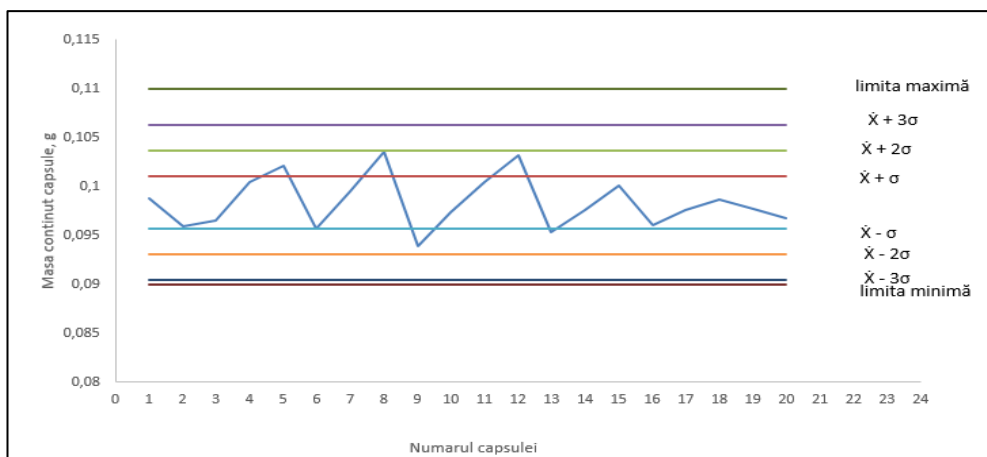


Fig. 4.14. Distribuția – conținut capsule *captopril 2 mg*

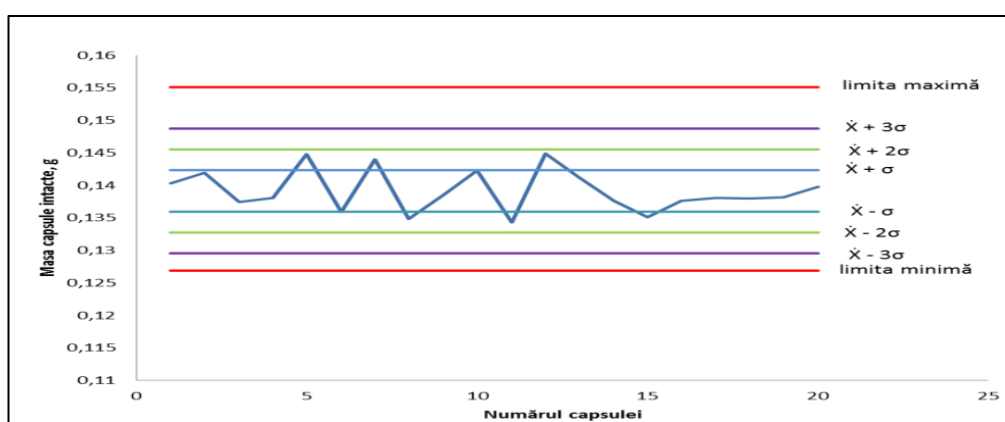


Fig. 4.15. Distribuția – capsule intacte *captopril 3 mg*

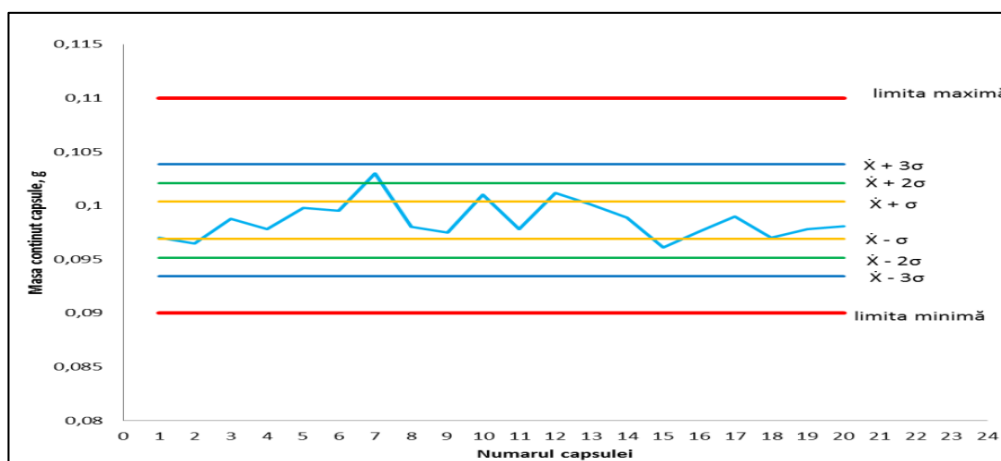


Fig. 4.16. Distribuția – conținut capsule *captopril 3 mg*

4.5.2. Determinarea omogenității dozării

Pentru determinarea omogenității dozării se folosesc 10 capsule, pentru care în prealabil se determină masa conținutului. Dozarea *captoprilului* din componența fiecărei capsule se efectuează prin metoda HPLC descrisă în capitolul 3.

Prepararea soluției probă. Pulberea din capsule (masa exactă) echivalent cu 0,004 g de captopril se transferă cantitativ într-un balon cotate cu capacitatea 10 ml, se adaugă faza mobilă și se agită în decurs de 5 min. pe baie cu ultrasunet, se completează volumul soluției până la cotă cu faza mobilă, se omogenizează și se filtrează prin filtru cu membrană de 0,45 μm. Apoi se injectează în coloana cromatografului.

Prepararea soluției standard de captopril. Circa 0,010 g (masă exactă) captopril (standard de referință) se transferă cantitativ într-un balon cotate cu capacitatea 25 ml, se completează volumul soluției până la cotă cu faza mobilă și se omogenizează.

20 μl soluție probă și 20 μl soluție standard de captopril, preventiv filtrate prin filtru cu membrană 0,45 μm, se injectează consecutiv în cromatograf 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.

Prepararea soluției de referință 1. Circa 25 mg (masă exactă) de disulfură de captopril BPCRS se transferă într-un balon cotate de 50 ml se dizolvă în 20 ml metanol R și se completează volumul soluției cu același solvent până la cotă. 6 ml soluție obținută se transferă într-un balon cotate cu capacitatea de 100 ml, se aduce la cotă cu același solvent și se omogenizează.

Prepararea soluției de referință 2. 1 ml soluție probă se transferă într-un balon cotate cu capacitatea de 100 ml și se aduce la cotă cu soluție de referință 1 (soluția este folosită pentru verificarea eficienței sistemului cromatografic).

Cantitatea de captopril (X , mg/capsulă) se calculează conform formulei 4.9.

$$X = \frac{S_x \cdot m_{st} \cdot P \cdot b \cdot 10}{S_{st} \cdot m_x \cdot 25 \cdot 100}, \text{ în care:} \quad (4.9)$$

S_x – valoarea medie a ariilor picurilor de captopril, calculată din cromatogramele soluției probă;

S_{st} – valoarea medie a ariilor picurilor de captopril, calculată din cromatogramele soluției standard de captopril;

m_{st} – masa probei de captopril utilizată la prepararea soluției standard, g;

m_x – masa probei luată în lucru, g;

b – masa medie a capsulelor, mg;

P – conținutul de captopril anhidru în standardul de captopril, %.

Cantitatea de *captopril* trebuie să fie cel puțin 0,9 mg și cel mult 1,1 mg pentru doza de 1 mg, cel puțin 1,8 mg și cel mult 2,2 mg pentru doza de 2 mg, cel puțin 2,7 mg și cel mult 3,3 mg pentru doza de 3 mg, în recalcul la masa medie a unei capsule. Rezultatele determinărilor sunt reprezentate în Tabelul 4.15. Rezultatele din tabel demonstrează că cantitatea de *captopril* în capsule pentru fiecare doză se află în limitele admise de FR ed. X.

Tabelul 4.15. Rezultatele determinărilor omogenității dozării

Numărul capsulei	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Doza 1 mg										
Conținutul captoprilului în capsulă, mg	0,95	0,98	1,06	1,01	0,99	0,99	0,97	0,97	0,94	0,99
	Minim: 0,94 mg Maxim: 1,06 mg X(-) = 4,56% X(+) = 7,61%				n=10 Xm, mg = 0,99 S = 0,012 S ² = 0,001 Sx = 0,01		RSD, % = 2,405 t(95,9) = 2,262 δ, mg = 0,02 X, mg = 0,99±0,02 ε, % = 1,72			
Doza 2 mg										
Conținutul captoprilului în capsulă, mg	2,20	2,00	2,00	1,97	1,96	2,00	2,00	1,97	1,99	1,99
	Minim: 1,96 mg Maxim: 2,20 mg X(-) = 2,39% X(+) = 9,56%				n=10 Xm, mg = 2,01 S = 0,07 S ² = 0,005 Sx = 0,022		RSD, % = 3,50 t(95,9) = 2,262 δ, mg = 0,05 X, mg = 2,01±0,05 ε, % = 2,50			
Doza 3 mg										
Conținutul captoprilului în capsulă, mg	3,01	2,99	3,03	3,0	3,01	3,0	2,98	2,99	3,0	3,0
	Minim: 2,98 mg Maxim: 3,03 mg X(-) = 0,70% X(+) = 0,97%				n=10 Xm, mg = 3,00 S = 0,01 S ² = 0,0001 Sx = 0,0043		RSD, % = 0,32 t(95,9) = 2,262 δ, mg = 0,007 X, mg = 3,00±0,01 ε, % = 0,23			

4.5.3. Testul dizolvării pentru capsule cu *captopril*

Pentru determinarea vitezei de dizolvare a *captoprilului* a fost folosită metoda descrisă în capitolul 3.

Prepararea soluției standard de captopril. 0,01g de *captopril* se trec într-un balon cotate cu capacitatea de 25 ml, se completează volumul soluției până la cotă cu faza mobilă de la compartimentul „Dozare” și se omogenizează. 1,5 ml soluție obținută se transferă într-un balon cotate cu capacitatea de 25 ml, se aduce până la cotă cu soluție de acid clorhidric 0,01M. Soluția se utilizează proaspăt preparată.

Prepararea soluției de acid clorhidric 0,01M. 10 ml soluție acid clorhidric 0,1M R se trec într-un balon cotate cu capacitatea de 100 ml, se completează volumul soluției la cotă cu apă purificată R.

Efectuarea determinării: Pentru cercetarea dozelor de 1 mg, 2 mg și 3 mg în 6 vase se introduc 6 capsule (pentru doza de 1mg), 3 capsule (pentru doza de 2 mg) și 2 capsule (pentru doza de 3 mg) în fiecare vas. După 45 min. se prelevează 30 ml soluție din centrul vasului pentru dizolvare, se filtrează prin filtru de hârtie „bandă albastră”, aruncând primii 10 ml filtrat (*soluția probă*). 20 ml soluție probă și 20 ml soluție standard de captopril, preventiv filtrate prin filtru cu membrană de 0,45 mm, se injectează consecutiv în cromatograful de lichide de performanță înaltă înzestrat cu detector spectrofotometric, obținând cel puțin 3 cromatograme pentru fiecare soluție.

Condițiile de cromatografiere și a fazei mobile sunt indicate în compartimentul „Dozare”.

Cantitatea de *captopril* (X , %), care a trecut în mediul de dizolvare din capsulă, se calculează conform formulei 4.10.

$$X = \frac{S_x \cdot m_{st} \cdot V \cdot C_{st} \cdot 1,5}{S_{st} \cdot a \cdot n \cdot 25 \cdot 100 \cdot 25}, \quad \text{în care:} \quad (4.10)$$

S_x – valoarea medie a ariilor picurilor de *captopril*, calculată din cromatogramele soluției probă;

S_{st} – valoarea medie a ariilor picurilor de *captopril*, calculată din cromatogramele soluției standard de *captopril*;

m_o – masa probei de *captopril* utilizată la prepararea soluției standard, mg;

a – conținutul de *captopril* într-o capsulă, indicat în compartimentul “Componența pentru o capsulă”, mg;

C_{st} – conținutul de *captopril* anhidru în standardul de *captopril*, %;

V – volumul mediului de dizolvare (250 ml);

n – numărul de capsule.

Cantitatea de *captopril*, care a trecut în mediul de dizolvare peste 45 min. pentru fiecare capsulă, trebuie să fie de cel puțin 75% din cantitatea indicată în compartimentul “Componența pentru o capsulă”. Rezultatele determinărilor sunt prezentate în Tabelul 4.16.

Tabelul 4.16. Rezultatele testului de dizolvare pentru capsule cu *captopril*

Nr. capsulei	Cantitatea de captopril dizolv., %	Doza 1 mg		Doza 2 mg		Doza 3 mg	
1	87,95	n=6 Xm, % = 89,71	87,66	n=6 Xm, % = 89,12	91,34	n=6 Xm, % = 91,68	
2	93,31	S = 1,96	95,19	S = 3,37	92,83	S = 1,48	
3	89,40	S ² = 3,83 S _x = 0,80	90,01	S ² = 11,35 S _x = 1,38	92,40	S ² = 2,18 S _x = 0,60	
4	89,60	RSD, % = 2,18 t(95,9) = 2,571	89,05	RSD, % = 3,78 t(95,9) = 2,571	93,00	RSD, % = 1,61 t(95,9) = 2,571	
5	88,00	δ, % = 2,06	87,50	δ, % = 3,54	91,50	δ, % = 1,55	
6	90,00	X, % = 89,71 ± 2,06 ε, % = 2,29	85,33	X, % = 89,12 ± 3,54 ε, % = 3,97	89,00	X, % = 91,68 ± 1,55 ε, % = 1,69	

4.5.4. Determinarea timpului de dezagregare

Determinarea timpului de dezagregare se determină cu ajutorul dispozitivului numit „coșul oscilant”, FR ed. X. Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 4.17.

Tabelul 4.17. Rezultatele determinării timpului de dezagregare a capsulelor cu captopril

Numărul de ordine al capsulei	1	2	3	4	5	6
<i>Captopril 1 mg</i>						
Timpul de dezagregare, min.	5,55	5,40	5,50	5,40	5,30	5,55
n=6 Xm, min. = 5,45 S = 0,10 S ² = 0,01	Sx = 0,04 RSD, %= 1,83 t(95,9) = 2,571 δ, %= 0,10		X, %= 5,45±0,10 ε, %= 1,93			
<i>Captopril 2 mg</i>						
Timpul de dezagregare, min.	6,12	6,00	6,02	6,20	6,50	6,00
n=6 Xm, min. = 6,14 S = 0,19 S ² = 0,04	Sx = 0,08 RSD, %= 3,15 t(95,9) = 2,571 δ, %= 0,20		X, %= 6,14±0,20 ε, %= 3,31			
<i>Captopril 3 mg</i>						
Timpul de dezagregare, min.	5,15	5,30	5,00	5,20	5,00	5,10
n=6 Xm, min. = 5,13 S = 0,12 S ² = 0,01	Sx = 0,05 RSD, %= 2,29 t(95,9) = 2,571 δ, %= 0,12		X, %= 5,13±0,12 ε, %= 2,40			

Toate capsulele trebuie să fie dezagregate pînă la 30 min.

Rezultatele obținute corespund cerințelor FR ed. X. Timpul de dezagregare al capsulelor cu *captopril* nu depășește valoarea de 6 min.

4.6. Studiul stabilității și determinarea termenului de valabilitate a captoprilului în capsule

Metoda determinării stabilității și a termenului de valabilitate este descrisă în subcapitolul 4.2. Pentru evaluarea gradului reacției de degradare a *captoprilului* în capsule prin metoda HPLC (vezi capitolul 3) s-a determinat conținutul de substanță activă în probe, care au fost supuse termostatării la 40°C și 60°C. Rezultatele obținute sunt reflectate în Tabelul 4.18.

La construirea dependențelor grafice ale logaritmului concentrației de timpul termostatării, atât pentru 60°C, cât și pentru 40°C (Figurile 4.17, 4.18 și 4.19) se observă că aceasta este liniară. Acest fapt denotă că degradarea *captoprilului* în forma farmaceutică decurge conform unei reacții de ordinul întâi, deci se poate calcula constanta vitezei de degradare conform ecuației lui Van-Goff (formula 4.3).

Tabelul 4.18. Rezultatele determinării cantitative a *captoprilului* în capsule

T, Zile	60°C			T, zile	40°C		
	1100	2100	3100		1100	2100	3100
<i>Captopril în capsule de 1 mg</i>							
0	0,00099	0,00102	0,00100	0	0,00099	0,00103	0,00100
12	0,00098	0,00100	0,00098	46	0,00098	0,00101	0,00098
24	0,00095	0,00097	0,00097	92	0,00096	0,00099	0,00095
36	0,00092	0,00096	0,00095	138	0,00094	0,00096	0,00093
48	0,00091	0,00093	0,00093	180	0,00090	0,00094	0,00090
60	0,00089	0,00092	0,00091				
<i>Captopril în capsule de 2 mg</i>							
0	0,00201	0,00205	0,00198	0	0,00201	0,00205	0,00198
12	0,00199	0,00200	0,00196	46	0,00198	0,00201	0,00193
24	0,00196	0,00197	0,00192	92	0,00196	0,00195	0,00188
36	0,00194	0,00193	0,00189	138	0,00193	0,00190	0,00185
48	0,00190	0,00187	0,00184	180	0,00184	0,00186	0,00180
60	0,00182	0,00185	0,00179				
<i>Captopril în capsule de 3 mg</i>							
0	0,00301	0,00303	0,00297	0	0,00301	0,00303	0,00297
12	0,00299	0,00298	0,00293	46	0,00296	0,00299	0,00293
24	0,00297	0,00295	0,00290	92	0,00292	0,00295	0,00288
36	0,00295	0,00290	0,00286	138	0,00285	0,00289	0,00284
48	0,00282	0,00286	0,00281	180	0,00281	0,00281	0,00278
60	0,00279	0,00277	0,00274				

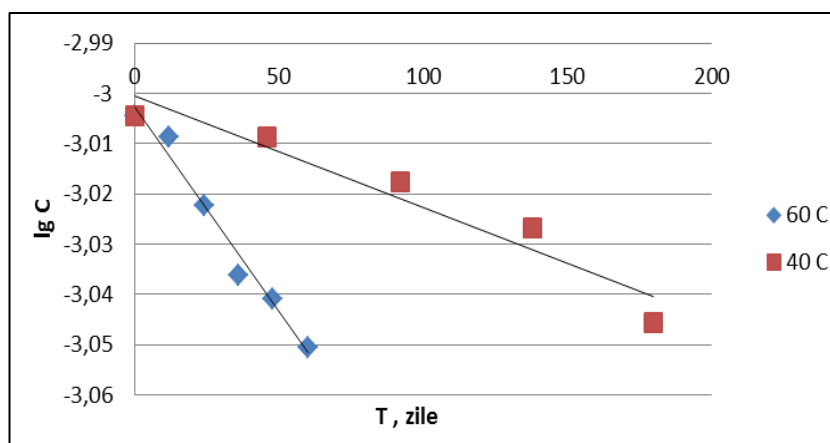


Fig. 4.17. Dependența logaritmică a concentrației capsulelor de *captopril 1 mg* de timpul termostatării

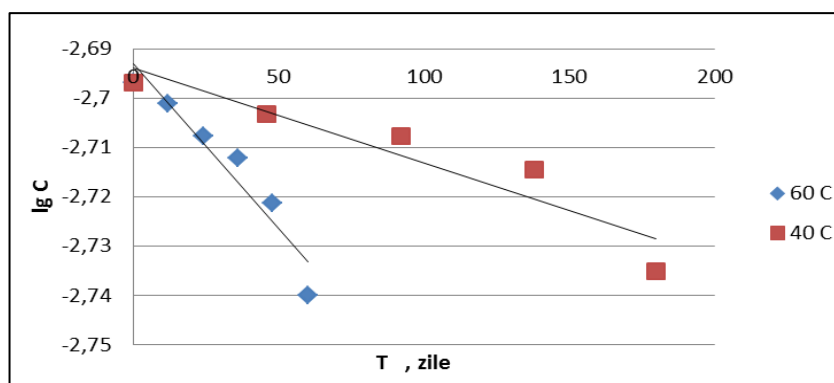


Fig. 4.18. Dependenta logaritmică a concentrației capsulelor de *captopril* 2 mg de timpul termostatării

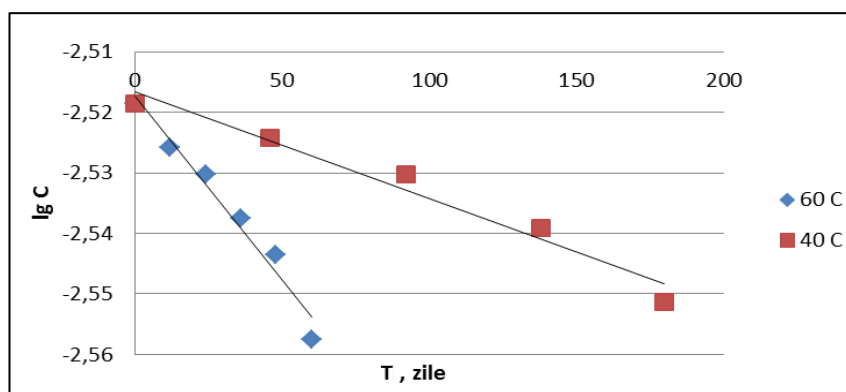


Fig. 4.19. Dependenta logaritmică a concentrației capsulelor de *captopril* 3 mg de timpul termostatării

Constantele vitezei reacțiilor de degradare calculate conform ecuației lui Van-Goff, sunt prezentate în Tabelul 4.19.

Tabelul 4.19. Constantele vitezei reacțiilor de degradare, *captopril*, capsule, s^{-1}

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

Energia de activare s-a calculat cu ajutorul ecuației lui Arrhenius, cunoscând constantele vitezei de degradare a *captoprilului* din capsule la două temperaturi ridicate (Tab. 4.20).

Tabelul 4.20. Valorile energiei de activare 40°C,60°C.

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

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. Aceste valori au fost folosite la calcularea termenului de valabilitate a capsulelor studiate la temperatura de 25°C (Tab. 4.21)

Tabelul 4.21. Termenul de valabilitate a capsulelor cu conținut de *captopril*

Serii, <i>Captopril</i> capsule	1 mg		2 mg		3 mg	
	$k_{25\text{ }^{\circ}\text{C}}$	τ , ani	$k_{25\text{ }^{\circ}\text{C}}$	τ , ani	$k_{25\text{ }^{\circ}\text{C}}$	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_{mediu} , ani	1,47	τ_{mediu} , ani	1,71	τ_{mediu} , ani	2,12

Rezultatele studiului stabilității în timp real sunt prezentate în anexa 3, Tabelele A.3.3.; A.3.4 și A.3.5. Termenul de valabilitate este de 12 luni. Studiile continuă.

4.7. Concluzii la capitolul 4

Standardizarea capsulelor cu *spironolactonă*, *fenobarbital* și *captopril* a fost efectuată după următorii parametri: masa medie și abaterile de la masa medie; omogenitatea dozării; timpul de dezagregare și testul dizolvării.

Devierile de la masa medie a 20 de capsule cu *spironolactonă* pentru doza de 6 mg constituie: -8,0% +5,5% ; pentru doza de 12 mg: -2,2% +2,6% și se includ în limitele admise de FR, ed. X. ($\pm 10\%$). 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, și la fel se includ în limitele admise de FR, ed. X. Timpul de dezagregare a capsulelor cu *spironolactonă* nu depășește 8 min. și corespunde cerințelor FR ed. X (până la 30 min.). Procentul de dizolvare a *spironolactonei* din capsule la 45 min. este de 95,8% și corespunde cerințelor farmaceutice.

Devierile de la masa medie a 20 de capsule cu *fenobarbital* este $\pm 4,85\%$, se includ în limitele admise de FR ed. X. Conținutul 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 idem se include în limitele admise de FR ed. X. Timpul de dezagregare a capsulelor cu *fenobarbital* este 10,23 min. și corespunde cerințelor FR ed. X. Procentul de dizolvare a *spironolactonei* din capsule la 45 min. este de 93,5% și corespunde cerințelor farmaceutice.

Devierile de la masa medie a 20 de capsule cu *captopril* constituie $\pm 2,2\%$ și se includ în limitele admise de FR ed. X. Conținutul de *captopril* în fiecare capsulă se află în limitele 0,9–1,1 mg, pentru doza de 1 mg; 1,8–2,2 mg pentru doza de 2 mg și 2,7–3,3 mg pentru doza de 3 mg, astfel se includ în limitele admise de FR ed. X. Timpul de dezagregare al capsulelor cu *captopril* este de circa 6 min. și corespunde cerințelor FR ed. X. Procentul de dizolvare a *captoprilului* din capsule la 45 min. este de 89,7% pentru doza de 1 mg, 89,1% pentru doza de 2 mg și 91,6% pentru doza de 3 mg și corespunde cerințelor farmaceutice.

Testul de stabilitate a substanțelor active în capsule a fost efectuat atât în timp real la temperatura de $+25^{\circ}\text{C}$ și umiditatea relativă $60\pm 5\%$ cu frecvența testării de 0,3,6,9 și 12 luni, cât și în condiții de degradare accelerată la temperaturi de $+40^{\circ}\text{C}$ și $+60^{\circ}\text{C}$ și umiditatea relativă respectiv de $65\pm 5\%$ și $70\pm 5\%$, frecvența testării: 0,12,24,36,48 și de 60 zile. Au fost apreciați următorii parametri: descriere, identificare, dezagregare, dizolvare, impurități înrudite chimic, contaminare microbiană și dozare. Termenul de valabilitate pentru capsulele cu *spironolactonă*, *fenobarbital* și *captopril* este stabilit de 12 luni. Studiile de stabilitate continuă.

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 rețetură (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 regăsire a substanței active în limitele farmaceutice de acceptabilitate ($\pm 10\%$).

7. Parametrii de standardizare a pulberilor dozate cu *spironolactonă*, *fenobarbital* și *captotril* 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*, *captotril* 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 *captotril* 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 captotril 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 *captotrilului* 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-farmaciiști în cadrul perfecționării tematice la ciclul „Actualități în tehnologia farmaceutică”.

BIBLIOGRAFIE

1. Balaescu C. Metode spectrofotometrice aplicate în controlul medicamentelor. București, Ed. Medicală, 1996.
2. Boiculese L.V., Dimitriu G., Moscalu M. Elemente de analiză biostatistică: analiza statistică a datelor biologice. Iași: PIM, 2007, 236 p.
3. 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.
4. Bojița M., Roman L., Săndulescu R., și al. Analiza și controlul medicamentelor. Bazele teoretice și practice. Cluj-Napoca. Ed. Intelcredo. Deva, 2002, 495 p.
5. Diug E., Diana G. Biofarmacie și farmacocinetică, Chișinău. Ed. Universul, 2009, 143 p.
6. Diug E., Diug O. Forme farmaceutice încapsulate. Capsule (Capitolul XXXIII). În: Iuliana Popovici, Dumitru Lupuleasa. Tehnologie farmaceutică (tratat). Iași: Ed. „Polirom”, 2009, vol.3, p. 181-286.
7. Diug E., Guranda D., Polișciuc T., **Solonari R.** Tehnologie farmaceutică extemporală (Compendiu). Ed. Universul, Chișinău, 2013, 160 p.
8. Diug O. Optimizarea formulării conținutului capsulelor operculate cu suc proaspăt din *Chelidonium majus* L. În: Revista Farmaceutică a Moldovei, 2005, nr.1, p.26-31.
9. Farmacopeea Română, Ediția X-a. Ed. Medicală, București, 2000, 1315 p.
10. Grecu I., Curca E. Stabilitatea medicamentelor. Ed. Medicală, București, 1997, 373 p.
11. Imre S., Muntean D.L. Principii ale analizei medicamentului. University press, Târgu Mureș, 2006, 225 p.
12. Leucuța S. Biofarmacie și farmacocinetică. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 2002, 304 p.
13. Leucuța S. În: Tehnologie farmaceutică industrială. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 2008, p. 399-419.
14. Leucuța S. Tehnologie farmaceutică industrială. Ed. Dacia, 2001, p. 246-260, p. 402-421, p. 585-587.
15. Leucuța S., Tomuța I. Planuri experimentale și optimizarea formulării medicamentelor. Ed. RISOPRINT, Cluj-Napoca, 2011, 296 p.
16. Lupuleasa D. și a. Pulberi. (Capitolul XXXII). În: Iuliana Popovici, Dumitru Lupuleasa. Tehnologie farmaceutică (tratat). Ed. Polirom, Iași, 2009, vol.3, p. 29-179 .
17. Matcovschi C., Safta V. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2010, 1296 p.
18. Mătrăgună N. și a. Oportunități terapeutice în tratamentul hipertensiunii arteriale la copii. În: Curierul Medical, 2013, vol. 56, nr.1, p. 52-57.
19. Mircioiu C., Miron D., Rădulescu F. și a. Elemente de biofarmacie și farmacocinetică, Evaluări comparative și corelări. Ed. Universitară „Carol Davila”, București, 2008, vol. 2, 136 p.
20. Mircioiu C., Miron D., Rădulescu F. și a. Elemente de biofarmacie și farmacocinetică. Fundamente. Ed. Universitară „Carol Davila”, București, 2008, vol.1, 190 p.
21. Monciu C., Neagu A., Nedelcu A. și a. Analiza chimică în controlul medicamentului.

- București Ed. Medicală. București, 2005, 1203 p.
22. Nicolai S., și a. Farmacologie. Chișinău: CEPM, 2003, 191 p.
 23. Popovici Iu. și a. Forme farmaceutice solide cu particule aglomerate sau agregate și compactate. Comprimate. (Capitolul XXXV). În: Iuliana Popovici, Dumitru Lupuleasa. Tehnologie farmaceutică (tratat). Ed. Polirom, Iași, 2009, vol.3, p. 385-557.
 24. Roman L., Bojiță M., Săndulescu R. și a. Validarea metodelor analitice. Ed. Medicală. București, 2007, 712 p.
 25. Safta V., Brumărel M., Ciobanu N. și a. Management și legislație farmaceutică. Ed. „Tipografia centrală”, Chișinău, 2012, p. 414-417.
 26. **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.
 27. **Solonari Rodica.** 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.
 28. **Solonari Rodica.** Elaborarea metodei de dozare a fenobarbitalului în capsule operculate pentru copii. În: Revista farmaceutică a Moldovei. Chișinău, 2014, nr. 5-6, p. 41- 43.
 29. **Solonari Rodica.** Stability study of Phenobarbital capsules for children. Медицинский журнал западного Казахстана. Актобе, 2014, nr. 1 (41), p. 32.
 30. **Solonari Rodica.,** 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.
 31. **Solonari Rodica.,** 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.
 32. **Solonari Rodica.,** 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 XII-a, p. 398-402.
 33. **Solonari Rodica.,** Diug O., Diug E., și al. Optimizarea formulării capsulelor operculate cu fenobarbital pentru copii. În: Revista farmaceutică a Moldovei. Chișinău, 2008, nr. 3-4, p.11-14.
 34. **Solonari Rodica.,** Guranda D., Diug O., Hîncu Gh. Formularea și studiul disponibilității farmaceutice a fenobarbitalului din capsule operculate. În: Revista farmaceutică a Moldovei. Chișinău, 2014, nr. 3- 4, p. 40.
 35. **Solonari Rodica.,** 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.
 36. **Solonari Rodica.,** Tihon I., Viscun T., O. Vîslouh, și al. 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.
 37. **Solonari Rodica.,** Tihon I., Vîslouh 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.

38. 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.
39. Andreade H., Antonio N, Rodrigues D et al. High blood pressure in the pediatric age group. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2010, vol. 29, no.3, p. 413-431.
40. Armstrong N.A. *Pharmaceutical experimental design and interpretation*. CRC Press. London, 2006, 256 p.
41. Arroyo-Cabrales LM., Garza-Morales S., Hernández-Peláez G. et al. Use of prenatal phenobarbital in the prevention of subependymal /intraventricular hemorrhage in premature infants. *Arch. Med. Res.* 1998, vol.29, no.3, p. 247-251.
42. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part I: Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. *Clin. Pharmacokinet.* 1995, vol. 29, no.4, p. 257-286.
43. Bengur AR., Beekman RH., Rocchini AP. et al. Acute hemodynamic effects of captopril in children with a congestive or restrictive cardiomyopathy. *Circulation*, 1991, 83, p. 523-527.
44. Better Medicines for children: Pharmaceutical Formulations. In: WHO Drug Information. 2012, 26, (1), p.15-23.
<http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/26-1.pdf> (vizitat 13.02.2015).
45. Boscaro M., Ronconi V., Turchi F. et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008, vol.15, no.4, p. 332-338.
46. Bouissou F. et al. Long term therapy by captopril in children with renal hypertension. *Clin Exp Theory Pract.*, 1986, no. 8, p. 841-845.
47. Brasseur D. Paediatric research and the regulation „better medicines for the children in Europe”. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011, May, 67, Suppl 1, p. 1-3.
48. Breitzkreutz Jorg – Novel drug formulations for children, Copenhagen. 22.07.2010.
49. Brodie Martin J. Kwan Patrick. Current position of phenobarbital in epilepsy and its future. *Epilepsia*, 2012, vol. 53, Suppl. 8, p. 40–46.
50. Carr R.L. Particle behaviour, storage and flow. *Brit. Chem. Engng.*, 1970, no. 15, p. 1541-1549.
51. Chan J.C.M., Cooper S.M. Bartter's syndrome. *Intern J of Pediatric Nephrology.* 1981, vol. 2, no.1, p. 47-52.
52. Cram A, Breitzkreutz J, et.al. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *International Journal of Pharmaceutics.* 2009, 365, p. 1 -3.
53. De Silva M., Macardle B., McGowan M et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996, 347, p. 709.
54. Del Castillo E.D et al. Effect of minimal doses of phenobarbital on bilirubinemia in the newborn infant. *Boletin Medico del Hospital Infantil de Mexico*, 1976, vol. 33, no. 1, p.131-136.
55. 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).

56. Donnelly F. EU initiatives for research involving children. *Eur J Pediatr.* 2008, Jul; 167 (7), p. 837-838.
57. European Pharmacopoeia, 7.0, 01/2011-2008.
58. Fanaroff J.M., Fanaroff A.A. Semin. Blood pressure disorders in the neonate: hypotension and hypertension. *Fetal Neonatal Med.* 2006, vol. 11, no.3, p. 174-181.
59. Felton L.A, Garcia D.I, Farmer R. Weight and weight uniformity of hard gelatin capsules filled with microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *Drug Dev Ind Pharm.*, 2002, Apr. vol. 28, no.4, p. 467-472.
60. Feng, H.J., Bianchi, M.T., and Macdonald, R.L. Pentobarbital differentially modulates $\alpha 1\beta 3\delta$ and $\alpha 1\beta 3\gamma 2L$ GABAA receptor currents. *Molecular Pharmacology.* 2004, 66, p. 988–1003.
61. 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.
62. Finney E. Children’s medicines: A situational analysis (WHO). 2011, 21 p. http://www.who.int/childmedicines/progress/CM_analysis.pdf. (vizitat 10.03.2015).
63. 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.
64. 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.
65. Greenfield L. John. Molecular mechanisms of antiseizure drug activity at GABA_a receptors. *European Journal of Epilepsy.* 2013, vol. 22, no. 8, p. 589-600.
66. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. Rev. 2. EMA/CHMP/QWP/805880/2012. 01 August 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf (Vizitat 16.12.2015).
67. Guidelines on formulating uncompressed solids, CRC Press LLC, 2004.
68. Harris C. Daniel., Quantitative Chemical Analysis. New York: W.H. Freeman & Company, 2003, 928 p.
69. Hettinger C.A et al. Department of Urology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA. Precocious puberty in a 7-year-old boy: a novel case. *J Pediatr Urol.* 2009 Oct. 5(5): 412-414. Epub 2009 Jun 13.
70. Hirschfeld S., Saint Raymond A. Pediatric regulatory initiatives. *Pediatric Clinical Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology.* 205, 2011, p. 245-268.
71. Hood S.J. et al. The Spironolactone, Amiloride, Losartan, and Thiazide (SALT) double-blind crossover trial in patients with low-renin hypertension and elevated aldosterone-renin ratio. In: *Circulation.* 2007, vol. 116, no. 3, p. 268-275.
72. <http://www.drugsbank.ca/drugs/DB01174;DB00421;DB01197> (vizitat 09.02.2015).
73. 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.

74. ICH Harmonised tripartite guideline Q2(R1). Validation of Analytical Procedure: Methodology. In: International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. November 2005.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf (vizitat 13.05.2015).
75. ICH Topic E 11. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. CPMP/ICH/2711/99,2001.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf (Vizitat 22.12.2015).
76. Jelvehari M., Nokhodchi A. Development and chemical stability studies of alcohol free Phenobarbital solution in pediatrics/technical note. AAPS PharmSciTech, 2008, vol. 9, no. 3, p. 939-943.
77. Jones B.E. The filling of powders into two-piece hard capsules Int J Pharm., 2001, Oct.,4; vol. 227, no.1, p. 25-26.
78. Kiessling S.G. and Chisti A. Management of pediatric hypertension. Therapy, 2009, 6, no.1, p. 51-63.
79. Knopper D.C. Peediatric formulation: international issues and potential solutions. Paediatr Drugs. 2009, vol. 11, no.1, p. 55-66.
80. Kokwaro G.O., Ogutu B.R., Muchohi S.N., et al. Pharmacokinetics and clinical effect of Phenobarbital in children with severe falciparum malaria and convulsions. Btitish Journal of Clinical Pharmacology. 2003, vol. 56, no. 4, p. 453-457.
81. Kwan P, Brodie MJ - Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. Epilepsia. 2004, vol.45, no.9, p. 1141-1149.
82. Levy M. et al. Captopril pharmacikinetics, blood pressure response and plasma renin activity in normotensive children with renal scarring. Clearance captopril children. Dev Pharmacol Ther. 1991, vol. 16, no.4, p. 185-193.
83. Lipinski C. A. et al. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. Adv. Drug Deliv. Rev., 1997, 23, p. 3-25.
84. Mani KS et al. Epilepsy control with phenobarbital or phenytoin in rural south India: the Yelandur study. Lancet. 2001, vol. 28, 357 (9265), p. 1316-1320.
85. Marsot A., et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of phenobarbital in neonates and young infants, a population pharmacokinetic modelling approach. Fundamental & Clinical Pharmacology. 2014, vol. 28, no.4, p. 465–471.
86. Martinez M.N, Amidon G.L. A Mechanistic Approach to Understanding the Factors Affecting Drug Absorption: A Review of Fundamentals. Journal of Clinical Pharmacology, 2002, vol. 42, p. 620-643.
87. Meyer S. et al. Gamma-hydroxybutyrate versus chlorprothixene/phenobarbital sedation in children undergoing MRI studies. Klin Padiatr. 2003 Mar-Apr., vol. 215, no. 2, p. 69-73.
88. Mitsnefes M.M. Hypertension in children and adolescents. Petiatr Clin North Am. 2006, vol. 53, no.3, p. 493-512.
89. Muir A. Precocious puberty. Pediatr Rev. 2006 Oct; 27 (10), p. 373-381.

90. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics*. 1999 Sep; 104 (3 Pt 2), p. 607-609.
91. Neil S. et al. Combination Antihypertensive drugs: recommendations for use. *Am Fam Physician*. 2000, vol. 61, no.10, p. 3049-3056.
92. Nunn T et al. Formulation of medicines for children. *Br J Clin.Pharmacol*. 2005 Jun, 59 (6), p. 674-676.
93. 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)
94. Podczeczek F, Newton J.M. Powder and capsule filling properties of lubricated granulated cellulose powder. *Eur J Pharm Biopharm.*, 2000, Nov. vol.50, no.3, p. 373-377.
95. Podczeczek F, Newton J.M. Powder filling into hard gelatin capsules on a tamp filling machine, *Int J Pharm.*, 1999, Aug. 20, vol. 185, no. 2, p. 237-254.
96. Ramsay L.E. et al. Canrenone – the principal active metabolite of spironolactone. *Br J Clin Pharmacol*. 1976 Aug; 3 (4), p. 607–612.
97. Regulation (EC) no 1901/2006 of the European parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use. *Official Journal of the European Union*. 2006; L 378: 1-19.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf (vizitat 07.10.2015)
98. 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 (Vizitat 20.11.2015).
99. 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 (Vizitat 20.11.2015).
100. 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).
101. Saint Raymond A. Regulatory aspects of drug development in children: change and resistance to change. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2010 Sep; 3 (5), p. 593-595.
102. Salle B et al. Phenobarbital in prophylaxis of neonatal jaundice. A control trial of two regimens. *Helvetica Paediatrica Acta*, 1977 Sep., vol. 32, no. 3, p. 221-226.
103. Santos J., et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol*. 2003 Aug., vol. 39, no.2, 187-192 p.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873814> (13.01.2015).
104. Schedler D.J.A. *Drug Discovery: A History* (Sneider, Walter), J. Chem. Edu., 2006, vol. 83, no.2, p. 215.

105. Seikaly M. Bahlawan-Seikaly S., Strategies of treatment of pediatric hypertension. J. Med Sarfaraz K. Niazi. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Chapter 4. Liban., 2010, vol. 58, no.3, p. 161-166.
106. Seikaly M.G. Hypertension in children: an update on treatment strategies. Curr Opin Pediatr. 2007, vol. 19, no. 2, p. 170-177.
107. 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.
108. Strickley R.G. Formulation in drug discovery. Annu Rep Med Chem. 2008, 43, p. 419-451.
109. Thorp JA et. al. Effects of phenobarbital and multiple-dose corticosteroids on developmental outcome at age 7 years. Obstet. Gynecol., 2003, vol. 101, no.2, p. 363-373.
110. Touw D. J. et al. Clinical pharmacokinetics of phenobarbital in neonates. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2000, vol. 12, no.2, p. 111-116.
111. Treiman D.M. GABAergic mechanisms in epilepsy. Epilepsia. 2001, 42, p. 8-12.
112. USP Pharmacopoeia, 2011 (format electronic).
113. Volz E.M., Felker G.M. How to use diuretics in heart failure. Curr Treat Options Cardiovasc. Med., 2009, vol. 11, no. 6, p. 426-432.
114. Yukawa E. et al. Population pharmacokinetic investigation of Phenobarbital by mixed effect modelling using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese neonates and infants. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2005, (30), p. 159–163.
115. Zanelli S., Buck M., Fairchild K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. Journal of Perinatology. 2011, vol. 31, no. 6, p. 377–386.

ANEXE

Tabelul A 1.1. Prescripțiile de pulberi pentru copii, cel mai frecvent solicitate în farmacii

Nr/o	Prescripții de pulberi dozate pentru copii întâlnite în receptura farmaciilor	Forma farmaceutică solidă dozată întâlnită în farmacii și cantitatea substanței active pe unitate (denumiri comune internaționale)
1	Cinarazină 0,006; 0,008 Glucoză 0,25 Nr.40	Comprimate 25 mg
2	Fenobarbital 0,005; 0,0075; Glucoză 0,25 Nr.20	Comprimate 15 mg; 100 mg
3	Fenobarbital 0,005 Glicerofosfat de calciu 0,1 Glucoză 0,25 Nr.30	Comprimate filmate 50 mg; 150 mg; Drajeuri 150 mg (Polperison)
4	Pipolfen 0,00125 Glucoză 0,25 Nr.15	Drajeuri 25 mg (Prometazină)
5	Suprastin 0,00625 Glucoză 0,25 Nr.20	Comprimate 25 mg (Clorpiramină)
6	Furosemid 0,004 Glucoză 0,25 Nr.20	Comprimate 40 mg
7	Verospiron 0,003; 0,006; 0,008 Glucoză 0,25 Nr.20	Drajeuri, comprimate 25 mg (Spironolactonă)
8	Digoxină 0,00002; 0,00003; 0,00004 Glucoză 0,25 Nr.10	Comprimate 0,25 mg
9	Diazepam 0,0001 Glucoză 0,25 Nr.20	Comprimate 2 mg; 5 mg
10	Diacarab 0,0625 Glucoză 0,25 Nr.20	Comprimate 250 mg (Acetazolamidă)
11	Orotat de potasiu 0,005; 0,025; 0,04 Glucoză 0,25 Nr.40	Comprimate 100 mg; 500 mg
12	Canvinton 0,0005 Glucoză 0,25 Nr.40	Comprimate 5 mg (Vinpocetină)
13	Dibazol 0,001 Glucoză 0,25 Nr.20	Compr. 10 mg
14	Acid glutamic 0,05 Glucoză 0,25 Nr.20	Comprimate filmate 250 mg Comprimate enterosolubile 250mg Granule 10,0 g în flacoane
15	Pancreatină 0,1 Glucoză 0,25 Nr.15	Comprimate enterosolubile 250 mg Capsule 150 mg
16	Riboxină 0,02 Glucoză 0,25 Nr.20	Comprimate filmate 200 mg (Inosină)
17	Captopril 0,0015; 0,002; 0,0025; 0,003 Glucoză 0,25 Nr.20	Comprimate 12,5 mg; 25 mg; 50 mg; 100 mg
18	Magne B ₆ 0,05 Glucoză 0,25 Nr.20	Comprimate filmate: (Lactat de magneziu 470 mg Piridoxină 5 mg)
19	Acid lipoic 0,005 Glucoză 0,25 Nr.30	Comprimate filmate 12 mg; 25 mg
20	Pantogam 0,05 Glucoză 0,25 Nr.20	Comprimate 250 mg; 500 mg
21	Piracetam 0,05 Glucoză 0,25 Nr.20	Comprimate filmate: 200 mg; 400 mg; Capsule 400 mg

Standardizarea spironolactonei, fenobarbitalului și captoprilului în capsule

Tabelul A 2.1. Rezultatele determinărilor masei medii a capsulelor cu spironolactonă

Nr. d/o	Doza,6 mg		Doza,12 mg	
	Capsula intactă, g	Conținutul capsulei, g	Capsula intactă, g	Conținutul capsulei, g
1	0,1439	0,1042	0,1440	0,1040
2	0,1447	0,1043	0,1449	0,1049
3	0,1409	0,1003	0,1421	0,1021
4	0,1402	0,0982	0,1430	0,1030
5	0,1431	0,1035	0,1421	0,1021
6	0,1401	0,1017	0,1403	0,1003
7	0,1408	0,1009	0,1401	0,1001
8	0,1315	0,0929	0,1431	0,1031
9	0,1415	0,1013	0,1437	0,1037
10	0,1429	0,1026	0,1456	0,1056
11	0,1431	0,1003	0,1393	0,0993
12	0,1418	0,1011	0,1399	0,0999
13	0,1452	0,1041	0,1411	0,1011
14	0,1402	0,1006	0,1415	0,1015
15	0,1403	0,1031	0,1425	0,1025
16	0,1401	0,1048	0,1435	0,1035
17	0,1356	0,1028	0,1438	0,1038
18	0,1441	0,1041	0,1389	0,0989
19	0,1428	0,1023	0,1395	0,0995
20	0,1432	0,0967	0,1394	0,0994
	$m_{med} = 0,1421$ $X(-) = -8,0\%$ $X(+) = 5,5\%$ $S = 0,003$ $RSD = 2,72$ $X + \sigma = 0,1459$ $X + 2\sigma = 0,1498$ $X + 3\sigma = 0,1537$ $X - \sigma = 0,1382$ $X - 2\sigma = 0,1343$ $X - 3\sigma = 0,1304$	$m_{med} = 0,1017$ $X(-) = -4,9\%$ $X(+) = 3,1\%$ $S = 0,002$ $RSD = 2,35$ $X + \sigma = 0,1041$ $X + 2\sigma = 0,1065$ $X + 3\sigma = 0,1089$ $X - \sigma = 0,0993$ $X - 2\sigma = 0,0969$ $X - 3\sigma = 0,0945$	$m_{med} = 0,1419$ $X(-) = -2,2\%$ $X(+) = 2,6\%$ $S = 0,002$ $RSD = 1,43$ $X + \sigma = 0,1439$ $X + 2\sigma = 0,1459$ $X + 3\sigma = 0,1480$ $X - \sigma = 0,1399$ $X - 2\sigma = 0,1378$ $X - 3\sigma = 0,1358$	$m_{med} = 0,1019$ $X(-) = -3,0\%$ $X(+) = 3,6\%$ $S = 0,002$ $RSD = 2,0$ $X + \sigma = 0,1039$ $X + 2\sigma = 0,1060$ $X + 3\sigma = 0,1080$ $X - \sigma = 0,0999$ $X - 2\sigma = 0,0979$ $X - 3\sigma = 0,0958$

Tabelul A 2.2. Rezultatele determinărilor masei medii și variații de la masa medie a capsulelor cu *fenobarbital*

Nr. d/o	Masa medie Capsule intregre, g	Calculce statistice	Masa medie Conținutul capsulei, g	Calculce statistice
1	0,1408	$m_{med} = 0,1415$ $X(-) = -1,8\%$ $X(+) = 1,7\%$ $S = 0,003$ $RSD = 1,9$ $X + \sigma = 0,1443$ $X + 2\sigma = 0,1471$ $X + 3\sigma = 0,1499$ $X - \sigma = 0,1387$ $X - 2\sigma = 0,1359$ $X - 3\sigma = 0,1331$	0,1009	$m_{med} = 0,1012$ $X(-) = -2,3\%$ $X(+) = 2,6\%$ $S = 0,002$ $RSD = 2,5$ $X + \sigma = 0,1036$ $X + 2\sigma = 0,1061$ $X + 3\sigma = 0,1086$ $X - \sigma = 0,0987$ $X - 2\sigma = 0,0962$ $X - 3\sigma = 0,0937$
2	0,1315		0,0929	
3	0,1415		0,1013	
4	0,1429		0,1026	
5	0,1431		0,1003	
6	0,1418		0,1011	
7	0,1408		0,1009	
8	0,1435		0,1035	
9	0,1438		0,1038	
10	0,1389		0,0989	
11	0,1395		0,0995	
12	0,1429		0,1026	
13	0,1431		0,1003	
14	0,1418		0,1011	
15	0,1421		0,1021	
16	0,1430		0,1030	
17	0,1421		0,1021	
18	0,1435		0,1035	
19	0,1438		0,1038	
20	0,1389		0,0989	

Tabelul A 2.3. Rezultatele determinărilor masei medii și variații de la masa medie a capsulelor cu *captorul de 1 mg*

Nr. d/o	Masa medie			
	Capsule intregi, g		Conținutul capsulei, g	
1	0,1376	$m_{med} = 0,1376$ $X(-) = -3,7\%$ $X(+) = 5,2\%$ $S = 0,003$ $RSD = 2,4$ $X + \sigma = 0,1408$ $X + 2\sigma = 0,1441$ $X + 3\sigma = 0,1474$ $X - \sigma = 0,1343$ $X - 2\sigma = 0,1310$ $X - 3\sigma = 0,1278$	0,0988	$m_{med} = 0,0984$ $X(-) = -4,7\%$ $X(+) = 5,2\%$ $S = 0,003$ $RSD = 2,7$ $X + \sigma = 0,1010$ $X + 2\sigma = 0,1037$ $X + 3\sigma = 0,1063$ $X - \sigma = 0,0957$ $X - 2\sigma = 0,0930$ $X - 3\sigma = 0,0904$
2	0,1354		0,0959	
3	0,1326		0,0965	
4	0,1403		0,1004	
5	0,1419		0,1021	
6	0,1335		0,0957	
7	0,1381		0,0995	
8	0,1448		0,1035	
9	0,1359		0,0939	
10	0,1349		0,0974	
11	0,1393		0,1005	
12	0,1421		0,1032	
13	0,1342		0,0953	
14	0,1351		0,0976	
15	0,1412		0,1001	
16	0,1350		0,0961	
17	0,1376		0,0976	
18	0,1386		0,0987	
19	0,1382		0,0977	
20	0,1351		0,0967	

Tabelul A 2.4. Rezultatele determinărilor masei medii și variații de la masa medie a capsulelor cu *captorul de 2 mg*

Nr. d/o	Masa medie			
	Capsule intregi, g		Conținutul capsulei, g	
1	0,1400	$m_{med} = 0,1379$ $X(-) = -5,6\%$ $X(+) = 5,0\%$ $S = 0,003$ $RSD = 2,4$ $X + \sigma = 0,1411$ $X + 2\sigma = 0,1445$ $X + 3\sigma = 0,1478$ $X - \sigma = 0,1345$ $X - 2\sigma = 0,1312$ $X - 3\sigma = 0,1279$	0,0959	$m_{med} = 0,0984$ $X(-) = -3,9\%$ $X(+) = 6,2\%$ $S = 0,003$ $RSD = 2,73$ $X + \sigma = 0,1011$ $X + 2\sigma = 0,1038$ $X + 3\sigma = 0,1065$ $X - \sigma = 0,0957$ $X - 2\sigma = 0,0930$ $X - 3\sigma = 0,0903$
2	0,1374		0,0945	
3	0,1403		0,1004	
4	0,1419		0,1011	
5	0,1305		0,0947	
6	0,1381		0,0995	
7	0,1448		0,1045	
8	0,1359		0,0959	
9	0,1249		0,0964	
10	0,1393		0,1005	
11	0,1421		0,1032	
12	0,1342		0,0973	
13	0,1351		0,0976	
14	0,1412		0,1001	
15	0,1376		0,0961	
16	0,1350		0,0976	
17	0,1376		0,0987	
18	0,1380		0,0977	
19	0,1351		0,0997	
20	0,1382		0,097	

Tabelul A 2.5. Rezultatele determinărilor masei medii și variații de la masa medie a capsulelor cu *captorul de 3 mg*

Nr. d/o	Masa medie			
	Capsule intregi, g		Conținutul capsulei, g	
1	0,1403	$m_{med} = 0,1392$ $X(-) = -3,6\%$ $X(+) = 4,1\%$ $S = 0,003$ $RSD = 2,3$ $X + \sigma = 0,1423$ $X + 2\sigma = 0,1455$ $X + 3\sigma = 0,1487$ $X - \sigma = 0,1359$ $X - 2\sigma = 0,1327$ $X - 3\sigma = 0,1296$	0,0970	$m_{med} = 0,0986$ $X(-) = -2,6\%$ $X(+) = 4,4\%$ $S = 0,002$ $RSD = 1,76$ $X + \sigma = 0,1004$ $X + 2\sigma = 0,1020$ $X + 3\sigma = 0,1038$ $X - \sigma = 0,0969$ $X - 2\sigma = 0,0952$ $X - 3\sigma = 0,0934$
2	0,1419		0,0965	
3	0,1374		0,0988	
4	0,1381		0,0978	
5	0,1448		0,0998	
6	0,1359		0,0995	
7	0,1440		0,1030	
8	0,1348		0,0980	
9	0,1385		0,0975	
10	0,1423		0,1010	
11	0,1343		0,0978	
12	0,1449		0,1012	
13	0,1412		0,1001	
14	0,1376		0,0989	
15	0,1351		0,0961	
16	0,1376		0,0976	
17	0,1381		0,0990	
18	0,1380		0,0970	
19	0,1382		0,0978	
20	0,1398		0,0981	

Anexa 3. Studiul termenului de valabilitate a spironolactonei, fenobarbitalului și captoprilului în capsule operculate

Tabelul A 3.1. Studiul stabilității în timp real pentru capsule cu spironolactonă de 6 mg și 12 mg

Serie	Caracteristici	Condiții de admisibilitate	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
			Spironolactona 6 mg, capsule					Spironolactona 12 mg, capsule				
1100	Descriere	Conform MFT Spironolactona capsule 6mg / 12 mg	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.
	Identificare		Pozitiv	-	-	-	-	Pozitiv	-	-	-	-
	Dezagregare, min.		6	6	6	7	7	6	6	6	6	7
	Dizolvare, %		95,2	95,0	95,0	94,6	94,7	92,2	93,0	92,0	91,8	91,5
	Impurități înrudite chimic, %		Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.
	Contaminare microbiană		Coresp.	-	-	-	Coresp.	Coresp.	-	-	-	Coresp.
	Dozare, mg/capsulă.: Spironolactonă		6,12	6,10	6,03	6,05	5,98	12,10	12,10	12,02	11,95	11,80
2100	Descriere	Conform MFT Spironolactona capsule 6mg / 12 mg	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.
	Identificare		Pozitiv	-	-	-	-	Pozitiv	-	-	-	-
	Dezagregare		5	6	6	6	6	7	7	7	7	7
	Dizolvare		95,9	95,5	95,8	95,3	94,7	94,1	93,8	93,0	92,9	93,3
	Impurități înrudite chimic, %		Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.
	Contaminare microbiană		Coresp.				Coresp.	Coresp.				Coresp.
	Dozare, mg/capsulă.: Spironolactonă		5,96	5,90	5,93	5,89	5,88	11,95	12,01	11,89	11,90	11,87
3100	Descriere	Conform MFT Spironolactona capsule 6mg / 12 mg	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.
	Identificare		Pozitiv	-	-	-	-	Pozitiv	-	-	-	-
	Dezagregare		5	5	5	6	7	6	5	7	7	7
	Dizolvare		99,2	98,9	99,0	98,8	98,7	99,2	99,0	99,0	98,8	98,7
	Impurități înrudite chimic, %		Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.	Coresp.
	Contaminare microbiană		Coresp.				Coresp.	Coresp.				Coresp.
	Dozare, mg/capsulă.: Spironolactonă		6,05	6,00	6,01	5,98	5,99	12,05	12,02	11,97	11,99	11,95

Tab. A 3.2. Studiul termenului de valabilitate în timp real a capsulelor cu *fenobarbital de 5mg*

Serie	Caracteristici	Condiții de admisibilitate	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	18 luni
1100	<i>Descriere</i>	Conform MFT Fenobarbital 5 mg, capsule	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Identificare</i>		Pozitiv	-	-	-	-	-
	<i>Dezagregare.min.</i>		8	8	9	9	9	9
	<i>Dizolvare, %</i>		95,3	95,0	95,1	94,6	94,5	94,0
	<i>Impurități înrudite chimic, %</i>		Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Contaminare microbiană</i>		Corespunde	-	-	-	-	Corespunde
	<i>Dozare, mg/capsulă.: Fenobarbital</i>		5,10	5,08	5,05	5,06	5,05	5,03
2100	<i>Descriere</i>	Conform MFT Fenobarbital 5 mg, capsule	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Identificare</i>		Pozitiv	-	-	-	-	-
	<i>Dezagregare, min.</i>		7	7	7	8	8	8
	<i>Dizolvare, %</i>		96,0	95,8	95,5	95,4	95,6	95,3
	<i>Impurități înrudite chimic, %</i>		Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Contaminare microbiană</i>		Corespunde	-	-	-	-	Corespunde
	<i>Dozare, mg/capsulă.: Fenobarbital</i>		4,95	4,95	4,92	4,90	4,90	4,89
3100	<i>Descriere</i>	Conform MFT Fenobarbital 5 mg, capsule	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Identificare</i>		Pozitiv	-	-	-	-	-
	<i>Dezagregare, min.</i>		8	8	8	9	9	9
	<i>Dizolvare, %</i>		94,9	94,5	94,5	94,6	94,2	94,0
	<i>Impurități înrudite chimic, %</i>		Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Contaminare microbiană</i>		Corespunde	-	-	-	-	Corespunde
	<i>Dozare, mg/capsulă.: Fenobarbital</i>		5,05	5,03	5,0	5,0	4,98	4,95

Anexa 3.

Tabelul A 3.3. Studiul stabilității în timp real pentru capsule cu *captopril de 1 mg*

Serie	Caracteristici	Condiții de admisibilitate	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
1100	<i>Descriere</i>	Conform MFT Captopril 1 mg,2mg,3 mg capsule	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Identificare</i>		Pozitiv	-	-	-	-
	<i>Dezagregare.min.</i>		5	5	6	6	6
	<i>Dizolvare, %</i>		90,3	90,1	90,1	89,6	89,5
	<i>Impurități înrudite chimic, %</i>		Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Contaminare microbiană</i>		Corespunde	-	-	-	-
	<i>Dozare, mg/capsulă.: captorpil</i>		0,99	0,99	0,98	0,96	0,95
2100	<i>Descriere</i>	Conform MFT Captopril 1 mg,2mg,3 mg capsule	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Identificare</i>		Pozitiv	-	-	-	-
	<i>Dezagregare, min.</i>		5	6	6	6	7
	<i>Dizolvare, %</i>		92,0	91,8	91,5	91,4	91,6
	<i>Impurități înrudite chimic, %</i>		Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Contaminare microbiană</i>		Corespunde	-	-	-	-
	<i>Dozare, mg/capsulă.: captorpil</i>		1,02	1,00	0,99	0,97	0,98
3100	<i>Descriere</i>	Conform MFT Captopril 1 mg,2mg,3 mg capsule	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Identificare</i>		Pozitiv	-	-	-	-
	<i>Dezagregare, min.</i>		5	5	5	5	6
	<i>Dizolvare, %</i>		91,9	91,5	91,5	90,6	90,2
	<i>Impurități înrudite chimic, %</i>		Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Contaminare microbiană</i>		Corespunde	-	-	-	-
	<i>Dozare, mg/capsulă.: captorpil</i>		1,00	0,98	0,98	0,96	0,95

Anexa 3.

Tabelul A 3.4. Studiul stabilității în timp real pentru capsule cu *captopril de 2 mg*

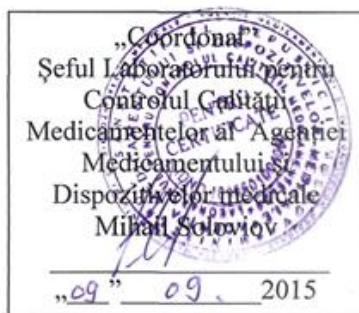
Serie	Caracteristici	Condiții de admisibilitate	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
1100	<i>Descriere</i>	Conform MFT Captopril 1 mg,2mg,3 mg capsule	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Identificare</i>		Pozitiv	-	-	-	-
	<i>Dezagregare.min.</i>		5	6	6	6	6
	<i>Dizolvare, %</i>		92,6	92,0	92,1	91,6	91,5
	<i>Impurități înrudite chimic, %</i>		Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Contaminare microbiană</i>		Corespunde	-	-	-	-
	<i>Dozare, mg/capsulă.: Fenobarbital</i>		2,01	2,00	1,98	1,98	1,95
2100	<i>Descriere</i>	Conform MFT Captopril 1 mg,2mg,3 mg capsule	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Identificare</i>		Pozitiv	-	-	-	-
	<i>Dezagregare, min.</i>		6	6	6	7	7
	<i>Dizolvare, %</i>		95,0	94,8	94,5	94,4	94,2
	<i>Impurități înrudite chimic, %</i>		Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Contaminare microbiană</i>		Corespunde	-	-	-	-
	<i>Dozare, mg/capsulă.: Fenobarbital</i>		2,05	2,01	2,00	2,00	1,98
3100	<i>Descriere</i>	Conform MFT Captopril 1 mg,2mg,3 mg capsule	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Identificare</i>		Pozitiv	-	-	-	-
	<i>Dezagregare, min.</i>		5	5	5	6	7
	<i>Dizolvare, %</i>		91,4	91,5	90,9	90,6	90,2
	<i>Impurități înrudite chimic, %</i>		Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Contaminare microbiană</i>		Corespunde	-	-	-	-
	<i>Dozare, mg/capsulă.: Fenobarbital</i>		1,98	1,99	1,95	1,93	1,90

Anexa 3.

Tabelul A 3.5. Studiul stabilității în timp real pentru capsule cu *captopril de 3 mg*

Serie	Caracteristici	Condiții de admisibilitate	Inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
1100	<i>Descriere</i>	Conform MFT Captopril 1 mg,2mg,3 mg capsule	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Identificare</i>		Pozitiv	-	-	-	-
	<i>Dezagregare.min.</i>		6	6	6	6	7
	<i>Dizolvare, %</i>		90,9	90,5	90,4	90,0	90,0
	<i>Impurități înrudite chimic, %</i>		Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Contaminare microbiană</i>		Corespunde	-	-	-	-
	<i>Dozare, mg/capsulă.: Fenobarbital</i>		3,01	3,02	3,00	2,97	2,95
2100	<i>Descriere</i>	Conform MFT Captopril 1 mg,2mg,3 mg capsule	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Identificare</i>		Pozitiv	-	-	-	-
	<i>Dezagregare, min.</i>		5	4	5	5	6
	<i>Dizolvare, %</i>		92,0	91,8	91,7	91,4	91,6
	<i>Impurități înrudite chimic, %</i>		Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Contaminare microbiană</i>		Corespunde	-	-	-	-
	<i>Dozare, mg/capsulă.: Fenobarbital</i>		3,03	3,00	3,00	2,95	2,93
3100	<i>Descriere</i>	Conform MFT Captopril 1 mg,2mg,3 mg capsule	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Identificare</i>		Pozitiv	-	-	-	-
	<i>Dezagregare, min.</i>		7	7	7	7	8
	<i>Dizolvare, %</i>		90,9	90,5	90,5	90,6	90,2
	<i>Impurități înrudite chimic, %</i>		Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde	Corespunde
	<i>Contaminare microbiană</i>		Corespunde	-	-	-	-
	<i>Dozare, mg/capsulă.: Fenobarbital</i>		2,97	2,95	2,95	2,92	2,87

**Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”
al Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”**



MONOGRAFIE FARMACOPEICĂ TEMPORARĂ

Spirolactoni in capsulis pro infantibus, 6 mg (12 mg)

Spirolactonă pentru copii în capsule, 6 mg (12 mg)

Se pune în aplicare prima dată

Pusă în aplicare de la

„09” 09. 2015

Valabilă până la

„09” 09. 2018

Prezenta Monografie Farmaceutică Temporară reglementează calitatea produsului **Spirolactonă pentru copii în capsule, 6 mg (12 mg)**, preparat în serii mici de secția forme farmaceutice magistrale a Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, și utilizat în calitate de preparat medicamentos.

Componența pentru o capsulă:

No	Denumirea materiei prime	Cantitatea, mg (pentru doza de 6,0 mg)	Cantitatea, mg (pentru doza de 12,0 mg)	Condiții de calitate
1	Spirolactonă	6,0	12,0	Ph. Eur.
2	Lactoză monohidrat	73,0	67,0	Ph.Eur.
3	Celuloza microcristalină	20,0	20,0	Ph.Eur.
4	Stearat de magneziu	1,0	1,0	Ph.Eur.
	TOTAL	100,0	100,00	

SPECIFICAȚIA
 pentru produsul farmaceutic
Spironolactonă pentru copii în capsule, 6 mg (12 mg),
Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”

Caracteristici	Metode de analiză	Condiții de admisibilitate
Descriere	Organoleptic	Capsule operculate de formă cilindrică, cu capete emisferice, cu suprafața netedă, lucioasă. Numărul capsulei 4. Corp și capac de culoare galbenă sau culoare verde. Pulbere de culoare albă sau alb-gălbuie, practic fără miros.
Identificare, Spironolactonă	Spectrofotometrie în UV Cromatografie în strat subțire.	Spectrul în UV în intervalul lungimilor de undă 220-250 nm trebuie să prezinte maxim de absorbție la lungimea de undă 238±2 nm. Spotul principal de pe cromatograma soluției probă trebuie să corespundă după valoarea R _f , dimensiune și intensitatea culorii cu spotul principal de pe cromatograma soluție standard A de spironolactonă. Pe cromatograma soluției probă, pe lângă spotul principal de spironolactonă, nu se depistează spoturi suplimentare care să depășească dimensiunea și intensitatea colorației spotului soluției standard (cel mult 1%). Suma de impurități nu depășește după dimensiune și intensitatea colorației spotului standard de spironolactonă (cel mult 2 %).
Masa medie	Ph.Eur. (2.9.5)	Cel puțin 90,0 mg și cel mult 110,0 mg
Uniformitatea masei, devierea masei individuale față de masa medie a capsulei	Ph.Eur.	Cel mult ± 10% Pentru 2 capsule din 20 abaterea admisă cel mult ±20,0%
Dezagregare	Ph.Eur.	Cel mult 30 minute
Dizolvare	Ph.Eur. (2.9.3)	Cel puțin 75% spironolactonă, din cantitatea indicată în compartimentul „Componenta pentru o capsulă”, trebuie să treacă în mediul de dizolvare în 45 min.
Omogenitatea dozării	Metoda spectrofotometrică	Cel mult ± 15% de la masa medie, pentru o capsulă din 10 cel mult ± 25%.
Contaminare microbiană -total microorganisme aerobe (NTMA) în 1 g. -total levuri și fungi (NTLF) în 1 g. -Escherichia coli în 1 g.	Ph.Eur.	max. 10 ³ max. 10 ² absent
Dozare, mg/capsulă.: spironolactonă - 6mg - 12mg	Spectrofotometric	Cel puțin 5,40 mg și cel mult 6,60 mg Cel puțin 10,8 mg și cel mult 13,2 mg

Caracteristici	Metode de analiză	Condiții de admisibilitate
Uniformitatea conținutului, %	Ph.Eur. 2.9.40	$L1 \leq 15$
Ambalare - ambalaj primar - ambalaj secundar		Câte 15 capsule în folie PVC sudată cu folia de aluminiu. 2 blistere a câte 15 capsule împreună cu instrucțiunea pentru administrare se plasează în cutia individuală de carton.
Marcare		Conform standardelor în vigoare.
Transportare		Cu mijloace de transport acoperite, conform GOST 17768-90.
Condiții de depozitare		A se păstra la temperaturi sub 25 C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Termen de valabilitate		1 an.
Grupa farmacoterapeutică		C03D A01 DIURETIC

Descriere. Capsule operculate de formă cilindrică, cu capete emisferice, cu suprafața netedă, lucioasă. Numărul capsulei 4. Corp și capac de culoare galbenă sau culoare verde. Pulbere de culoare albă sau alb-gălbuie practice fără miros.

Identificare.

1. *Spectrofotometrie în UV.* Spectrul în UV al soluției preparate în compartimentul „Dizolvare”, în intervalul lungimilor de undă 220-250 nm trebuie să prezinte un maxim de absorbție la lungimea de undă 238±2 nm.

2. *Cromatografie în strat subțire.* Spotul principal de pe cromatograma soluției probă trebuie să corespundă după valoarea Rf, dimensiune și intensitatea culorii cu spotul principal de pe cromatograma soluție standard A de spironolactonă.

3. *Impurităților străine (canrenonă).* Pe cromatograma soluției probă, pe lângă spotul principal de spironolactonă, nu se depistează spoturi suplimentare care să depășească dimensiunea și intensitatea colorației spotului soluției standard (cel mult 1 %). Suma de impurități nu depășește după dimensiune și intensitatea colorației spotului standard de spironolactonă (cel mult 2 %).

Masa medie și uniformitatea masei. Analiza se efectuează în corespundere cu prevederile Ph.Eur.

Se efectuează luând în lucru 20 capsule. Se cântăresc 20 capsule cu exactitatea 0,001g și se determină masa medie. Masa individuală a capsulelor se determină prin cântărirea a 20 capsule cu aceeași exactitate.

Masa medie trebuie să fie cel puțin 90,0 mg și cel mult 110,0 mg.

Apoi se determină abaterea masei individuale a capsulelor față de masa medie. Abaterea masei individuale a capsulei față de masa medie a capsulelor nu trebuie să depășească ±10% cu excepția a două capsule, la care se admite abaterea până la ±20%.

Capsulele la care s-au determinat masa individuală se utilizează în compartimentul „Dozare” și la determinarea altor parametri incluși în MFT recentă.

Dezagregare. Cel mult 30 min. Determinarea se efectuează conform Ph.Eur.

Dizolvare. Determinarea se efectuează conform Ph.Eur, utilizând aparatul “Coșul rotitor”. Mediul de dizolvare – apă purificată, volumul mediului de dizolvare – 500 ml, viteza de rotație a coșului – 100 rot/min, durata dizolvării – 45 min.

În cele 6 vase cu 500 ml mediu de dizolvare se introduc capsulele cu spironolactonă. După 45 min se prelevează probe care se filtrează și se supun spectrofotometrării. Paralel se face proba cu învelișul unei capsule, care servește ca probă de referință. Soluția de control este mediul de dizolvare. Se măsoară absorbanta la spectrofotometru la λ 238 nm.

Cantitatea de spironolactonă (X) care a trecut în mediul de dizolvare din capsulă, în procente, se calculează cu ajutorul formulei:

$$X = \frac{(A_x - A_{ref}) \times m_{st} \times 2 \times 5 \times 1000 \times 100\%}{A_o \times a \times 50 \times 50 \times 25}, \text{ în care:} \quad (3.4)$$

A_x – absorbanta soluției probă;

A_{st} – absorbanta soluției standard de spironolactonă;

A_{ref} – absorbanta soluției de referință;

m_{st} – masa probei standard de spironolactonă utilizată la prepararea soluției standard, g;

a – conținutul de spironolactonă într-o capsulă, indicat în compartimentul „Componenta pentru o capsulă”, g ;

Cantitatea de spironolactonă care a trecut în mediul de dizolvare peste 45 min. trebuie să fie de cel puțin 75%+5% din cantitatea indicată în compartimentul „Componenta pentru o capsulă”.

Adnotare: Prepararea soluției 1% laurilsulfat de sodiu în acid clorhidric 0,1 mol/l.

10 g laurilsulfat de sodiu se transferă într-un balon cotat cu capacitatea de 1000 ml, se dizolvă în 800 ml acid clorhidric 0,1 mol/l, se completează volumul soluției cu acid clorhidric 0,1 mol/l până la cotă și se omogenizează. Termenul de valabilitate a soluției este de 2 luni la păstrare în loc ferit de lumină, la temperatura camerei.

Prepararea soluției standard de spironolactonă

5 ml soluție standard A, preparată în compartimentul „Dozare” se trec într-un balon cotat cu capacitatea de 100 ml, se completează volumul soluției la cotă cu soluție 1% de laurilsulfat de sodiu în acid clorhidric 0.1 mol/l și se omogenizează.

5 ml soluție obținută se trec într-un balon cotat cu capacitatea de 25 ml, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% și se omogenizează.

Contaminare microbiană. Preparatul trebuie să corespundă cerințelor Farmacopeei Europene, categoria 3A.

În 1,0 g produs farmaceutic se admite prezența a cel mult 1000 microorganisme aeroabe și a cel mult 100 fungi (levuri și fungi filamentoși), în absența Escherichia coli.

Dozare.

Metoda spectrofotometrică. Spectrul în UV în intervalul lungimilor de unda 220-250 nm trebuie să prezinte maxim de absorbție la lungimea de unda 238 nm. Circa 0,1 g (masa exactă) din conținutul capsulelor triturate (pentru doza 6 mg) și 0,05 g (pentru doza 12 mg) se trec într-un balon cotat cu capacitatea de 50 ml, se adaugă 30 ml alcool etilic 96%, se agită energic timp de 10 min prin încălzirea la baie de apă la temperatura de 70°C, se răcește la 20°C, se completează volumul soluției la cotă cu același solvent, se omogenizează și se filtrează prin filtru de hârtie „banda albastră”, înlăturând primii 10 ml filtrat.

1 ml filtrat se trece într-un balon cotat cu capacitatea 25 ml, se completează volumul soluției la cota cu alcool etilic 96% și se omogenizează (*soluția probă*).

Se citește absorbanta soluției probă la spectrofotometru, la lungimea de unda 238 nm în cuva cu grosimea stratului 10 mm, utilizând în calitate de soluție de compensare alcool etilic 96%.

Paralel se citește absorbanta soluției standard B de spironolactonă.

Cantitatea de spironolactonă (X), într-o capsulă, în mg, se calculează conform formulei:

$$X = \frac{A_{x238nm} * A_{st} * 50 * 25 * 2.5 * 5 * b * P}{A_{st238nm} * A_x * 1 * 50 * 50 * 25 * 100} \quad \text{în care,}$$

- X – conținutul spironolactonei , g;
 A_{st238} – absorbanța soluției standard la 238 nm;
 A_{x238} – absorbanța soluției de analizat la 238 nm;
 a_{st} – masa standardului luat în lucru, g;
 a_x – masa substanței de analizat luată în lucru, g;
b – masa medie a 20 de capsule, g ;
P – cantitatea de spironolactonă anhidra (99,6%).

Adnotare: Prepararea soluției standard A și B de spironolactonă. Circa 0,025 g (masă exactă) de spironolactonă se transferă într-un balon cotate cu capacitatea 50 ml, se dizolvă în 30 ml alcool etilic 96%, se completează volumul soluției la cotă cu același solvent și se omogenizează (soluție standard A). 2,5 ml soluție obținută se trec într-un balon cotate cu capacitatea 50 ml, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% și se omogenizează.

5 ml soluție obținută se trec într-un balon cotate cu capacitatea de 25 ml, se completează volumul soluției la cotă cu alcool etilic 96% și se omogenizează (soluție standard B).

Uniformitatea conținutului.

Calcularea valorii de acceptare (AV) se înfăptuiește prin metoda calculării uniformității conținutului în conformitate cu Ph.Eur. 2.9.40 (tabelul 2.9.40.-2). Prevederile vor fi conforme atunci când din primele 10 capsule testate valoarea $L1 \leq 15$. Atunci când valoarea $L1 > 15$, sunt supuse testării alte 20 capsule și se calculează valoarea de acceptare. Valorile obținute trebuie să corespundă prevederilor Ph.Eur. 2.9.40.

Ambalare.

Ambalaj primar: Câte 15 capsule în folie PVC sudată cu folia de aluminiu.

Ambalaj secundar: 2 blistere a câte 15 capsule împreună cu instrucțiunea pentru administrare se plasează în cutia individuală de carton din subgrupa «Crom» sau «Crom-erzaț».

Ambalaj colectiv: cutiile pliante se ambalează în cutia colectivă din carton pentru ambalaj de consum.

Se admite ambalarea directă a flacoanelor însoțite de instrucțiunea pentru administrare, în cutia colectivă, fără ambalarea în cutie pliantă.

Ambalajul colectiv și de transport în conformitate cu GOST 17768-90.

Marcare. Pe blister se indică următoarele specificații în limba română și rusă:

Denumirea producătorului, țara și sigla	sigla Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” a IP USMF „Nicolae Testemițanu”	тов.знак Университетский Фармацевтический Центр «Василий Прокопишин» ПО ГУМФ «Николае Тестемитану»
Denumirea produsului	<i>Spironolactonă pentru copii în capsule, 6 mg (12 mg),</i>	<i>Спиронолактон для детей в капсулах, 6 мг (12 мг)</i>
DCI	SPIRONOLACTONUM	
Conținut în principii activi mg/capsulă	6 mg (12 mg)	6 мг (12 мг)

Forma medicamentoasă și numărul de capsule într-un ambalaj secundar	30 capsule	30 капсул
Condiții de depozitare	A se păstra la loc uscat, ferit de lumină, la temperaturi sub 25°C. A nu se lăsa la îndemâna copiilor.	Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре до 25°C. Беречь от детей.
Mențiunile	Cu prescripție medicală	Отпускается по рецепту врача
Numărul de înregistrare		
Seria*		
Data expirării termenului de valabilitate*		

* Numărul seriei și termenul de valabilitate se imprimă pe partea laterală a pliantului.

Pe cutia pliantă se indică următoarele specificații în limba română și rusă:

Denumirea producătorului, țara și sigla	sigla Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” a IP USMF „Nicolae Testemițanu” MD-2025, Republica Moldova tel./fax (+373 22) 205 467	тов. Знак Университетский Фармацевтический Центр «Василий Прокопишин» ПО ГУМФ «Николае Тестемичану», MD-2025, Республика Молдова, тел./факс (+373 22) 205 467
Denumirea produsului	<i>Spironolactonă pentru copii în capsule, 6 mg (12 mg),</i>	<i>Спиронолактон для детей в капсулах, 6 мг (12 мг)</i>
DCI	SPIRONOLACTONUM	
Conținut în principiu activ mg/capsulă	6 mg (12 mg)	6 мг (12 мг)
Forma medicamentoasă și numărul de capsule într-un ambalaj secundar	30 capsule	30 капсул
Componenta pentru o capsulă	Compoziția: o capsulă conține: Spironolactonă 6 mg (12 mg); <i>Substanțe auxiliare:</i> lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, stearat de magneziu.	Состав: 1 таблетка содержит: Спиронолактон 6 мг (12 мг) <i>Вспомогательные вещества:</i> лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат,
Condiții de depozitare	A se păstra la loc uscat, ferit de lumină, la temperaturi sub 25°C. A nu se lăsa la îndemâna copiilor.	Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре до 25°C. Беречь от детей.
Mențiunile	Cu prescripție medicală. Înainte de administra preparatul citiți cu atenție instrucțiunea.	Отпускается по рецепту врача. Перед применением препарата внимательно прочитайте инструкцию.
Numărul de înregistrare		
Seria*		
Data expirării termenului de valabilitate*		

* Numărul seriei și termenul de valabilitate se permite de imprimat pe partea laterală a pliantului.

Pe eticheta cutiei colective se indică suplimentar numărul de cutii pliante sau ambalaje primare.

Pe eticheta ambalajului secundar și cel colectiv poate fi imprimat codul de bare.
Marcarea ambalajului de transport în conformitate cu GOST 14192-96.

Transportare. Conform GOST 17768-90.

Depozitare. La loc uscat, ferit de lumină, la temperaturi sub 25°C.

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Termen de valabilitate. 1 an.

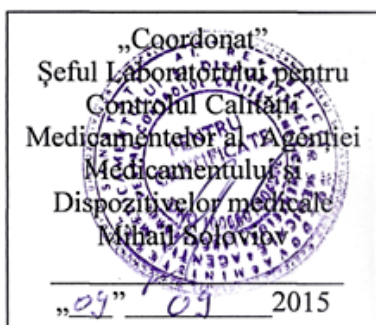
Grupa farmacoterapeutică. CO3D A01, diuretic

Adnotare: Reactivii, soluțiile volumetrice și indicatorii, menționați în prezenta MFT, se prepară în conformitate cu prevederile capitolelor corespunzătoare ale Ph.Eur.

Șef secție Forme farmaceutice magistrale,
Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”
a IP USMF „Nicolae Testemițanu”

R. Solonari Rodica Solonari

**Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”
al Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”**



MONOGRAFIE FARMACOPEICĂ TEMPORARĂ

Fenobarbitali in capsulis pro infantibus, 5 mg

Fenobarbital pentru copii în capsule, 5mg

Se pune în aplicare prima dată

Pusă în aplicare de la

„09” / 09 / 2015

Valabilă până la

„09” / 09 / 2018

Prezenta Monografie Farmacopeică Temporară reglementează calitatea produsului *Fenobarbital pentru copii în capsule, 5mg*, preparat în serii mici de secția forme farmaceutice magistrale a Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, și utilizat în calitate de preparat medicamentos.

Componența pentru o capsulă:

№	Denumirea materiei prime	Cantitatea, mg (pentru doza de 5,0 mg)	Condiții de calitate
1	Fenobarbital	5,0	Ph. Eur.
2	Lactoză monohidrat	74,0	Ph.Eur.
3	Celuloză microcristalină	20,0	Ph.Eur.
4	Stearat de magneziu	1,0	Ph.Eur.
	TOTAL	100,0	

SPECIFICAȚIA
 pentru produsul farmaceutic
Fenobarbital pentru copii în capsule, 5 mg
 Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”

Caracteristici	Metode de analiză	Condiții de admisibilitate
Descriere	Organoleptic	Capsule operculate de formă cilindrică, cu capete emisferice, cu suprafața netedă, lucioasă. Numărul capsulei 4. Corp și capac de culoare verde sau culoare galbenă. Pulbere de culoare albă fără miros.
Identificare, Fenobarbital	Spectrofotometrie în UV Reacție cu soluție de nitrat de cobalt Reacție cu soluție de sulfat de cupru Reacție cu soluție de nitrat de argint	Spectrul în UV în intervalul lungimilor de undă 220-280nm trebuie să prezinte un maxim de absorbție la lungimea de undă 240±2 nm. - colorație albastră –violetă. - precipitat de culoare liliachie – deschis. - precipitat de culoare albă.
Masa medie	Ph.Eur. (2.9.5)	Cel puțin 90,0 mg și cel mult 110,0 mg
Uniformitatea masei, devierea masei individuale față de masa medie a capsulei	Ph.Eur.	Cel mult ± 10% Pentru 2 capsule din 20 devierea admisă cel mult ±20,0%
Dezagregare	Ph.Eur.	Cel mult 30 minute
Dizolvare	Ph.Eur. (2.9.3)	Cel puțin 75% fenobarbital, din cantitatea indicată în compartimentul „Componența pentru o capsulă”, trebuie să treacă în mediul de dizolvare în 45 min.
Omogenitatea dozării	Spectrofotometric	Cel mult ±15% de la masa medie, pentru o capsulă din 10 cel mult ±25%.
Contaminare microbiană -total microorganisme aerobe (NTMA) în 1 g. -total levuri și fungi (NTLF) în 1 g. -Escherichia coli în 1 g.	Ph.Eur.	Categoria 3 A. max. 10 ³ max. 10 ² absent
Dozare, mg/capsulă.: fenobarbital - 5 mg	Spectrofotometric UV	Cel puțin 4,50 mg și cel mult 5,50 mg
Uniformitatea conținutului, %	Ph.Eur. 2.9.40	$L1 \leq 15$

Ambalare - ambalaj primar - ambalaj secundar		Câte 15 capsule în folie PVC sudată cu folia de aluminiu. 2 blistere a câte 15 capsule împreună cu instrucțiunea pentru administrare se plasează în cutia individuală de carton.
Marcare		Conform standardelor în vigoare.
Transportare		Cu mijloace de transport acoperite, conform GOST 17768-90.
Condiții de depozitare		A se păstra la temperaturi sub 25 C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Termen de valabilitate		1 an.
Grupa farmacoterapeutică		N03A A02 , antiepileptic.

Descriere. Capsule operculate de formă cilindrică, cu capete emisferice, cu suprafața netedă, lucioasă. Numărul capsulei 4. Corp și capac de culoare galbenă sau culoare verde. Pulbere de culoare albă fără miros.

Identificare. 1. *Spectrofotometrie în UV.* Spectrul în UV al soluției preparate în compartimentul „Dizolvare”, în intervalul lungimilor de undă 220-280 nm trebuie să prezinte un maxim de absorbție la lungimea de undă 240±2 nm.

2. *Cu soluție de nitrat de cobalt:* 0,05g preparat se dizolvă în 2 ml de alcool, se adaugă o picătură soluție clorură de calciu, o picătură soluție nitrat de cobalt și 2 picături soluție hidroxid de sodiu - apare o colorație albastru-violetă.

3. *Cu soluție de sulfat de cupru:* 0,1g preparat se agită timp de 1-2 min. cu soluție de hidroxid de sodiu de 1% , se adaugă 2 picături soluție sulfat de cupru și 4 picături de amestec de carbonat și hidrogenocarbonat de potasiu – se formează un precipitat de culoare liliachie deschisă, care nu se schimbă la păstrare.

4. *Cu soluție de nitrat de argint:* 0,1g de preparat se agită timp de 1-2 min. cu 1ml soluție carbonat de sodiu 10%, se adaugă 2-3 picături soluție nitrat de argint 2%, apare opalescență albă, solubilă la agitare. La adăugarea în exces a nitrului de argint (\approx 1ml) se formează un precipitat de culoare albă.

Masa medie și uniformitatea masei. Analiza se efectuează în corespundere cu prevederile Ph.Eur.

Se efectuează luând în lucru 20 capsule. Se cântăresc 20 capsule cu exactitatea 0,001g și se determină masa medie. Masa individuală a capsulelor se determină prin cântărirea a 20 capsule cu aceeași exactitate.

Masa medie trebuie să fie cel puțin 90,0 mg și cel mult 110,0 mg.

Apoi se determină abaterea masei individuale a capsulelor față de masa medie. Abaterea masei individuale a capsulei față de masa medie a capsulelor nu trebuie să depășească $\pm 10\%$ cu excepția a două capsule, la care se admite abaterea până la $\pm 20\%$.

Capsulele la care sau determinat masa individuală se utilizează în compartimentul „Dozare” și la determinarea altor parametri incluși în MFT recentă.

Dezagregare. Cel mult 30 min. Determinarea se efectuează conform Ph.Eur.

Dizolvare. Determinarea se efectuează conform Ph.Eur, utilizând aparatul „Coșul rotitor”. Mediul de dizolvare –soluție tampon borat cu pH-ul ajustat la 10; volumul mediului de dizolvare – 500 ml, viteza de rotație a coșului – 100 rot/min., durata dizolvării – 45 min.

În cele 6 vase cu 500ml mediu de dizolvare se introduc capsulele cu fenobarbital. După 45 min se prelevează probe, care se filtrează și se supun spectrofotometrării. Paralel se face

proba cu învelișul unei capsule, care servește ca probă de referință. Soluția de control este mediul de dizolvare. Se citește absorbanta soluției probă la spectrofotometru, la lungimea de undă 240 nm, în cuva cu grosimea stratului de 10 mm.

Cantitatea de fenobarbital (X), care a trecut în mediul de dizolvare din capsulă, în procente, se calculează cu ajutorul formulei:

$$X = \frac{(A_x - A_{ref}) \times m_{st} \times V_p \times V_m \times (100 - U_{st}) \times 100\%}{A_o \times a \times 50 \times 50 \times 100}, \text{ în care:}$$

A_x – absorbanta soluției probă;

A_{st} – absorbanta soluției standard de fenobarbital;

A_{ref} – absorbanta soluției de referință;

V_m – volumul utilizat ca mediu de dizolvare (500 ml) ;

m_{st} – masa probei standard de fenobarbital utilizată la prepararea soluției standard, g;

a – conținutul de fenobarbital într-o capsulă, indicat în compartimentul „Componența pentru o capsulă”, g ;

U_{st} – valoarea umidității standardului, %;

Cantitatea de fenobarbital, care a trecut în mediul de dizolvare peste 45 min. trebuie să fie cel puțin 75% +5% din cantitatea indicată în compartimentul „Componența pentru o capsulă”.

Adnotare. 1. *Prepararea mediului de dizolvare:* 2,5g clorură de sodiu; 2,85g tetraborat de sodiu și 10,5g acid boric se dizolvă în 900 ml apă purificată prin încălzire la temperatura $\approx 50^\circ\text{C}$. După răcire se aduce cu apă purificată până la 1 litru, într-un balon cotate. Apoi cu soluție hidroxid de sodiu 1 mol/l se ajustează pH-ul până la 10.

2. *Prepararea soluției standard:* 0,025 g de fenobarbital (masă exactă) standard se dizolvă în soluție tampon borat cu pH-ul ajustat la 10,0 într-un balon cotate de 50 ml. 1 ml soluție obținută se trec într-un balon cotate cu capacitatea de 50 ml și se aduce la cotă cu același solvent care a servit drept mediu de dizolvare.

Contaminare microbiană. Preparatul trebuie să corespundă cerințelor Ph.Eur, categoria 3A.

În 1,0 g produs farmaceutic se admite prezența a cel mult 1000 microorganisme aerobe și cel mult 100 fungi (levuri și fungi filamentoși), în absența *Escherichia coli*.

Dozare.

Spectrofotometria în UV. Conținutul unei capsule cu fenobarbital se trece cantitativ într-un balon cotate cu capacitatea 100 ml, se adaugă 25 ml soluție bazică, se agită până la dezagregarea totală, se completează cu aceeași soluție până la cotă și din nou se agită. Soluția se filtrează, îndepărtând primele porțiuni de filtrat (soluția A).

5 ml soluție obținută se trec într-un balon cotate cu capacitatea 25 ml, se completează cu același solvent până la cotă și se agită (soluția B).

Se citește absorbanta soluției examinate la spectrofotometru, la lungimea de undă 240 nm, în cuva cu grosimea stratului 10 mm, utilizând în calitate de soluție de comparare soluția bazică.

Paralel se citește absorbanta soluției standard de fenobarbital.

Cantitatea de fenobarbital (X), se calculează conform formulei:

$$X = \frac{A_{x240} \cdot a_{st} \cdot 1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot m}{A_{st240} \cdot a_x \cdot 100 \cdot 5 \cdot 50}, \text{ în care :}$$

X – conținutul fenobarbitalului într-o capsulă, g;

A_{st240} – absorbanta soluției standard la 240 nm;

A_{x240} – absorbanta soluției de analizat la 240 nm;

a_{st} – masa standardului luat în lucru, g;

a_x – masa pulberii luată în lucru, g;

Conținutul de fenobarbital într-o capsulă trebuie să fie: 0,0045 – 0,0055 g.

Uniformitatea conținutului.

Calcularea valorii de acceptare (AV) se înfăptuiește prin metoda calculării uniformității conținutului în conformitate cu Ph.Eur. 2.9.40 (tabelul 2.9.40.-2). Prevederile vor fi conforme atunci când din primele 10 capsule testate valoarea $L1 \leq 15$. Atunci când valoarea $L1 > 15$, sunt supuse testării alte 20 capsule și se calculează valoarea de acceptare. Valorile obținute trebuie să corespundă prevederilor Ph.Eur. 2.9.40.

Ambalare.

Ambalaj primar: Câte 15 capsule în folie PVC sudată cu folia de aluminiu.

Ambalaj secundar: 2 blistere a câte 15 capsule împreună cu instrucțiunea pentru administrare se plasează în cutia individuală de carton din subgrupa «Crom» sau «Crom-erzaț».

Ambalaj colectiv: cutiile pliante se ambalează în cutia colectivă din carton pentru ambalaj de consum. Ambalajul colectiv și de transport în conformitate cu GOST 17768-90.

Marcare. Pe blister se indică următoarele specificații în limba română și rusă:

Denumirea producătorului, țara și sigla	Sigla Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” a IP USMF „Nicolae Testemițanu”	тов.знак Университетский Фармацевтический Центр «Василий Прокопишин» ПО ГУМФ «Николае Тестемичану»
Denumirea produsului	<i>Fenobarbital pentru copii în capsule, 5 mg),</i>	<i>фенобарбитал для детей в капсулах, 5мг</i>
DCI	FENOBARBITALUM	
Conținut în principii activi mg/capsulă	5 mg	5 мг
Forma medicamentoasă și numărul de capsule într-un ambalaj secundar	30 capsule	30 капсул
Condiții de depozitare	A se păstra la loc uscat, ferit de lumină, la temperaturi sub 25°C. A nu se lăsa la îndemâna copiilor.	Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре до 25°C. Беречь от детей.
Mențiunile	Cu prescripție medicală	Отпускается по рецепту врача
Numărul de înregistrare		
Seria*		
Data expirării termenului de valabilitate*		

* Numărul seriei și termenul de valabilitate se imprimă pe partea laterală a pliantului.

Pe cutia pliantă se indică următoarele specificații în limba română și rusă:

Denumirea producătorului, țara și sigla	sigla Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” a IP USMF „Nicolae Testemițanu” MD-2025, RM tel./fax (+373 22) 205 467	тов. знак Университетский Фармацевтический Центр «Василий Прокопишин» ПО ГУМФ «Николае Тестемичану» MD-2025, Республика Молдова, тел./факс (+373 22) 205 467
Denumirea produsului	<i>Fenobarbital pentru copii în capsule, 5mg,</i>	<i>Фенобарбитал для детей в капсулах, 5мг</i>

DCI	<i>FENOBARBITALUM</i>	
Conținut în principiu activ mg/capsulă	5 mg	5 мг
Forma medicamentoasă și numărul de capsule într-un ambalaj secundar	30 capsule	30 капсул
Componența pentru o capsulă	Compoziția: o capsulă conține: Fenobarbital 5 mg ; <i>Substanțe auxiliare:</i> lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, stearat de magneziu.	Состав: 1 капсула содержит: Фенобарбитал 5 мг <i>Вспомогательные вещества:</i> лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат,
Condiții de depozitare	A se păstra la loc uscat, ferit de lumină, la temperaturi sub 25°C. A nu se lăsa la îndemâna copiilor.	Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре до 25°C. Беречь от детей.
Mențiunile	Cu prescripție medicală. Înainte de administra preparatul citiți cu atenție instrucțiunea.	Отпускается по рецепту врача. Перед применением препарата внимательно прочитайте инструкцию.
Numărul de înregistrare		
Seria*		
Data expirării termenului de valabilitate*		

* Numărul seriei, și termenul de valabilitate se permite de imprimat pe partea laterală a pliantului.
Pe eticheta cutiei colective se indică suplimentar numărul de cutii pliante sau ambalaje primare.

Pe eticheta ambalajului secundar și cel colectiv poate fi imprimat codul de bare.

Marcarea ambalajului de transport în conformitate cu GOST 14192-96.

Transportare. Conform GOST 17768-90.

Depozitare. A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Termen de valabilitate. 1 an.

Grupa farmacoterapeutică. N03A A02, antiepileptic.

Adnotare: Reactivii, soluțiile volumetrice și indicatorii, menționați în prezenta MFT, se prepară în conformitate cu prevederile capitolelor corespunzătoare ale Ph.Eur.

Șef secție Forme farmaceutice magistrale,
Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”
a IP USMF „Nicolae Testemițanu”

R. Solonari Rodica Solonari

**Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”
al Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”**



MONOGRAFIE FARMACOPEICĂ TEMPORARĂ

Captopril in capsulis pro infantibus, 1 mg (2 mg), (3 mg),

Captopril pentru copii în capsule, 1 mg (2 mg), (3 mg),

Se pune în aplicare prima dată

*Pusă în aplicare de la
„09” 09 2015
Valabilă până la
„09” 09 2018*

Prezenta Monografie Farmaceutică Temporară reglementează calitatea produsului **Captopril pentru copii în capsule, 1 mg; 2 mg; 3 mg** preparat în serii mici de secția forme farmaceutice magistrale a Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, și utilizat în calitate de preparat medicamentos.

Componența pentru o capsulă:

№	Denumirea materiei prime	Cantitatea, mg (pentru doza de 1,0 mg)	Cantitatea, mg (pentru doza de 2,0 mg)	Cantitatea, mg (pentru doza de 3,0 mg)	Condiții de calitate
1	Captopril	1,0	2,0	3,0	Ph. Eur.
2	Lactoză monohidrat	78,0	77,0	76,0	Ph.Eur.
3	Celuloza microcristalină	20,0	20,0	20,0	Ph.Eur.
4	Stearat de magneziu	1,0	1,0	1,0	Ph.Eur.
	TOTAL	100,0	100,00	100,00	

SPECIFICAȚIA
 pentru produsul farmaceutic
Captopril pentru copii în capsule, 1 mg (2 mg), (3 mg)
 Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”

Caracteristici	Metode de analiză	Condiții de admisibilitate
Descriere	Organoleptic	Capsule operculate de formă cilindrică, cu capete emisferice, cu suprafața netedă, lucioasă. Numărul capsulei 4. Corp și capac de culoare galbenă sau culoare verde. Pulbere de culoare albă, cu miros slab sulfurat cu gust caracteristic.
Identificare, Captopril	HPLC	Pe cromatograma soluției probă, 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.
Masa medie	Ph.Eur. (2.9.5)	Cel puțin 90,0 mg și cel mult 110,0 mg
Uniformitatea masei, devierea masei individuale față de masa medie a capsulei	Ph.Eur.	Cel mult $\pm 10\%$ Pentru 2 capsule din 20 abaterea admisă cel mult $\pm 20,0\%$
Dezagregare	Ph.Eur.	Cel mult 30 minute
Dizolvare	Ph.Eur. (2.9.3)	Cel puțin 75% captopril, din cantitatea indicată în compartimentul „Componenta pentru o capsulă”, trebuie să treacă în mediul de dizolvare în 45 min.
Omogenitatea dozării	HPLC	Cel mult $\pm 15\%$ de la masa medie, pentru o capsulă din 10 cel mult $\pm 25\%$.
Contaminare microbiană -total microorganisme aerobe (NTMA) în 1 g. -total levuri și fungi (NTLF) în 1 g. -Escherichia coli în 1 g.	Ph.Eur.	Categoria 3 A. max. 10^3 max. 10^2 absent
Dozare, mg/capsulă.: captopril - 1mg - 2mg - 3mg	HPLC	Cel puțin 0,90 mg și cel mult 1,10 mg Cel puțin 1,80 mg și cel mult 2,20 mg Cel puțin 2,70 mg și cel mult 3,30 mg
Uniformitatea conținutului, %	Ph.Eur. 2.9.40	$L1 \leq 15$
Ambalare - ambalaj primar - ambalaj secundar		- Câte 15 capsule în folie PVC sudată cu folia de aluminiu. - 2 blistere a câte 15 capsule împreună cu instrucțiunea pentru administrare se plasează în cutia individuală de carton.
Marcare		Conform standardelor în vigoare.
Transportare		Cu mijloace de transport acoperite, conform

		GOST 17768-90.
Condiții de depozitare		A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Termen de valabilitate		1 an.
Grupa farmacoterapeutică		C09A A02, inhibitor al enzimei de conversie.

Descriere. Capsule operculate de formă cilindrică, cu capete emisferice, cu suprafața netedă, lucioasă. Numărul capsulei 4. Corp și capac de culoare galbenă sau culoare verde. Pulbere de culoare albă, cu miros slab sulfurat cu gust caracteristic. Preparatul trebuie să corespundă cerințelor Ph.Eur.

Identificare.1. 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.

Masa medie și uniformitatea masei. Analiza se efectuează în corespundere cu prevederile Ph.Eur.

Se efectuează luând în lucru 20 capsule. Se cântăresc 20 capsule cu exactitatea 0,001g și se determină masa medie. Masa individuală a capsulelor se determină prin cântărirea a 20 capsule cu aceeași exactitate.

Masa medie trebuie să fie de cel puțin 90,0 mg și cel mult 110,0 mg.

Apoi se determină abaterea masei individuale a capsulelor față de masa medie. Abaterea masei individuale a capsulei față de masa medie a capsulelor nu trebuie să depășească $\pm 10\%$ cu excepția a două capsule, la care se admite abaterea până la $\pm 20\%$.

Capsulele la care s-au determinat masa individuală se utilizează în compartimentul „Dozare” și la determinarea altor parametri incluși în MFT recentă.

Dezagregare. Cel mult 30 min. Determinarea se efectuează conform Ph.Eur

Dizolvare. HPLC. Determinarea se efectuează conform Ph.Eur., utilizând aparatul firmei Erweka „Coșul rotitor”.

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 – $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Soluția standard de captopril. 0,015g de captopril, preparat în compartimentul „Dozare”, se trec într-un balon cotate cu capacitatea 25 ml, se completează volumul soluției până la cotă cu faza mobilă și se omogenizează. Soluția se utilizează proaspăt preparată.

Soluția de acid clorhidric 0,01M. 10 ml soluție acid clorhidric 0,1M R se trec într-un balon cotate cu capacitatea de 100 ml, se completează volumul soluției la cotă cu apă purificată R.

Efectuarea determinării:

Pentru cercetarea dozei 1mg, 2mg și 3mg în 6 vase se introduc 12 capsule, câte 2 capsule în fiecare vas. După 45 min. se prelevează 30 ml soluție din centrul vasului pentru dizolvare, se filtrează prin filtru de hârtie „bandă albastră”, aruncând primii 10 ml filtrat (soluția probă).

20 μl soluție probă și 20 μl soluție standard de captopril, preventiv filtrate prin filtru cu membrană 0,45 mm, se injectează consecutiv în cromatograful de lichide de performanță înaltă înzestrat cu detector spectrofotometric, obținând cel puțin 3 cromatograme pentru fiecare soluție.

Condițiile de cromatografiere, prepararea soluției standard de captopril și a fazei mobile sunt indicate în compartimentul „Dozare.”

Cantitatea de captopril (X, %) care a trecut în mediul de dizolvare din comprimat, se calculează conform formulei:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_o \cdot V \cdot C_{st}}{S_o \cdot a \cdot n \cdot 25}, \text{ unde:}$$

S_1 – valoarea medie a ariilor picurilor de captopril, calculată din cromatogramele soluției probă;

S_o – valoarea medie a ariilor picurilor de captopril, calculată din cromatogramele soluției standard de captopril;

m_o – masa probei de captopril utilizată la prepararea soluției standard, mg;

a – conținutul de captopril într-o capsulă, indicat în compartimentul “Componența pentru o capsulă”, mg;

C_{st} – conținutul de captopril anhidru în standardul de captopril, %;

V – volumul mediului de dizolvare, ml;

n – numărul de capsule.

Cantitatea de captopril care a trecut în mediul de dizolvare peste 45 min. pentru fiecare capsulă trebuie să fie cel puțin 75% din cantitatea indicată în compartimentul “Componența pentru o capsulă”. În cazul când condițiile nu sunt îndeplinite, testarea se repetă pe încă 6 capsule, respectiv, 12 capsule pentru doza de 1mg, 2mg și 3mg, iar media rezultatelor obținută în urma testării a 24 capsule, trebuie să fie egală sau mai mare de 75% și nici într-o capsulă cantitatea dizolvată nu trebuie să fie mai mică de 60% din cantitatea indicată în compartimentul “Componența pentru o capsulă”. În cazul când nici aceste condiții nu sunt satisfăcute, atunci testarea se repetă pe încă 12 capsule, respectiv 24 capsule pentru doza de 1mg, 2mg și 3mg, iar valoare medie a rezultatelor testării din 24 capsule, respectiv 48 capsule pentru doza de 1mg, 2mg și 3mg, trebuie să fie egală sau mai mare de 75%, cel mult 2 capsule din cele 24 testate, respectiv 4 din cele 48 pentru doza de 1mg, 2mg și 3mg, vor demonstra gradul de dizolvare mai puțin de 60% și nici una mai puțin de 50% din cantitatea indicată în compartimentul “Componența pentru o capsulă”.

Contaminare microbiană. Preparatul trebuie să corespundă cerințelor Ph.Eur, categoria 3A.

În 1,0 g produs farmaceutic se admite prezența a cel mult 1000 microorganisme aerobe, și cel mult 100 fungi (levuri și fungi filamentoși), în absența Escherichia coli.

Dozare. HPLC

Soluția probă. Pulberea din capsule (masa exactă) corespunzătoare cu 1mg, 2 mg și 3mg captopril se transferă cantitativ într-un balon cotat cu capacitatea 25 ml, se adaugă 15 ml faza mobilă și se agită în decurs de 5 minute pe baie cu ultrasunet, se completează volumul soluției până la cotă cu faza mobilă, se omogenizează și se filtrează prin filtru cu membrană 0,45μm. Apoi se injectează în coloana cromatografului.

Soluție standard de captopril. Circa 0,015 g (masă exactă) captopril (standard de referință) se transferă cantitativ într-un balon cotat cu capacitatea 25 ml, se completează volumul soluției până la cotă cu faza mobilă și se omogenizează.

20 μl 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 umplut 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.

Cantitatea de captopril (X, mg/capsulă), se calculează conform formulei:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_o \cdot 25 \cdot C_{st} \cdot M \cdot 1000}{S_o \cdot m_1 \cdot 25 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_o \cdot C_{st} \cdot M \cdot 10}{S_o \cdot m_1}, \text{ unde:}$$

S_1 – valoarea medie a ariilor picurilor de captopril, calculată din cromatogramele soluției probă;

S_o – valoarea medie a ariilor picurilor de captopril, calculată din cromatogramele soluției standard de captopril;

m_o – masa probei de captopril utilizată la prepararea soluției standard, g;

m_1 – masa probei luată în lucru, g;

M – masa medie a capsulelor, g;

C_{st} – conținutul de captopril anhidru în standardul de captopril, %.

Cantitatea de $C_9H_{15}NO_3S$ (captopril), trebuie să fie cel puțin 0,9 mg și cel mult 1,1 mg pentru doza de 1 mg, cel puțin 1,98 mg și cel mult 2,2 mg pentru doza de 2 mg, cel puțin 2,97 mg și cel mult 3,3 mg pentru doza de 3 mg, în recalcul la masa medie a unei capsule.

Verificarea eficienței sistemului cromatografic.

Sistemul cromatografic se consideră eficient, dacă pentru cromatograma obținută cu utilizarea soluției standard de captopril se îndeplinesc următoarele condiții:

- Rezoluția picurilor de captopril și disulfura de captopril, trebuie să fie cel puțin 2,0;
- Devierea standard relativă, calculată pentru picul de captopril și disulfura de captopril, trebuie să fie cel mult 2,0 %.

Uniformitatea conținutului.

Calcularea valorii de acceptare (AV) se înfăptuiește prin metoda calculării uniformității conținutului în conformitate cu Ph.Eur. 2.9.40 (tabelul 2.9.40.-2). Prevederile vor fi conforme atunci când din primele 10 capsule testate valoarea $L1 \leq 15$. Atunci când valoarea $L1 > 15$, sunt supuse testării alte 20 capsule și se calculează valoarea de acceptare. Valorile obținute trebuie să corespundă prevederilor Ph.Eur. 2.9.40.

Ambalare. Câte 15 capsule în folie de PVC sudată cu folie de aluminiu.

Ambalaj secundar: 2 blistere a câte 15 capsule împreună cu instrucțiunea pentru administrare se plasează în cutia individuală de carton din subgrupa «Crom» sau «Crom-erzaț».

Ambalaj colectiv: cutiile pliante se ambalează în cutia colectivă din carton pentru ambalaj de consum.

Se admite ambalarea directă a blisterelor însoțite de instrucțiunea pentru administrare, în ambalaj secundar, fără ambalarea în cutie pliantă.

Ambalajul colectiv și de transport în conformitate cu GOST 17768-90.

Marcare. Pe blister se indică următoarele specificații în limba română și rusă:

Denumirea producătorului, țara și sigla	Sigla Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” a IP USMF „Nicolae Testemițanu”	Тов.знак Университетский Фармацевтический Центр «Василий Прокопишин» ПО ГУМФ «Николае Тестемичану»
Denumirea produsului	<i>Captopril pentru copii în capsule, 1mg (2mg), (3mg)</i>	<i>Каптоприл для детей в капсулах, 1мг (2мг), (3 мг)</i>
DCI	CAPTOPRILUM	
Conținut în principii activi mg/capsulă	1 mg (2 mg), (3mg)	1 мг (2 мг), (3 мг)

Forma medicamentoasă și numărul de capsule în într-un ambalaj secundar	30 capsule	30 капсул
Condiții de depozitare	A se păstra la loc uscat, ferit de lumină, la temperaturi sub 25°C. A nu se lăsa la îndemâna copiilor.	Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре до 25°C. Беречь от детей.
Mențiunile	Cu prescripție medicală	Отпускается по рецепту врача
Numărul de înregistrare		
Seria*		
Data expirării termenului de valabilitate*		

* Numărul seriei și termenul de valabilitate se imprimă pe partea laterală a blisterului.

Pe cutia pliantă se indică următoarele specificații în limba română și rusă:

Denumirea producătorului, țara și sigla	sigla Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” a IP USMF „Nicolae Testemițanu” MD-2025, Republica Moldova tel./fax (+373 22) 205 467	тов. знак Университетский Фармацевтический Центр «ВасилийПрокопишин» ПО ГУМФ «Николае Тестемичану» MD-2025, Республика Молдова, тел./факс (+373 22) 205 467
Denumirea produsului	<i>Captopril pentru copii în capsule, 1mg (2mg), (3mg)</i>	<i>Каптоприл для детей в капсулах, 1 мг(2 мг), (3 мг)</i>
DCI	CACTOPRILUM	
Conținut în principiu activ mg/capsulă	1 mg (2 mg), (3mg)	1 мг (2 мг), (3 мг)
Forma medicamentoasă și numărul de capsule într-un ambalaj secundar	30capsule	30капсул
Componența pentru o capsulă	Compoziția: o capsulă conține: Captopril 1mg (2 mg), (3mg) <i>Substanțe auxiliare:</i> lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, stearat de magneziu.	Состав: 1 таблетка содержит: Каптоприл 1мг (2 мг), (3 мг) <i>Вспомогательные вещества:</i> лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат,
Condiții de depozitare	A se păstra la loc uscat, ferit de lumină, la temperaturi sub 25°C. A nu se lăsa la îndemâna copiilor.	Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре до 25°C. Беречь от детей.
Mențiunile	Cu prescripție medicală. Înainte de administra preparatul citiți cu atenție instrucțiunea.	Отпускается по рецепту врача. Перед применением препарата внимательно прочитайте инструкцию.
Numărul de înregistrare		
Seria*		
Data expirării termenului de valabilitate*		

* Numărul seriei și termenul de valabilitate se permite de imprimat pe partea laterală a pliantului.

Pe eticheta cutiei colective se indică suplimentar numărul de cutii pliante sau ambalaje primare.

Pe eticheta ambalajului secundar și cel colectiv poate fi imprimat codul de bare.
Marcarea ambalajului de transport în conformitate cu GOST 14192-96.

Transportare. Conform GOST 17768-90.

Depozitare. A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Termen de valabilitate. 1 an.

Grupa farmacoterapeutică. C09A A02, inhibitor al enzimei de conversie.

Adnotare: Reactivii, soluțiile volumetrice și indicatorii, menționați în prezenta MFT, se prepară în conformitate cu prevederile capitolelor corespunzătoare ale Ph.Eur.

Șef secție Forme farmaceutice magistrale
Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”
a IP USMF „Nicolae Testemițanu”

R. Solonari Rodica Solonari

**Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”
al IP USMF „Nicolae Testemițanu”**

„Aprobat”
Farmacist diriginte al Centrului
Farmaceutic Universitar
„Vasile Procopișin”
Haralambie Golovei



„10” 09 2015

REGULAMENT TEHNOLOGIC

***DE PRODUCERE A MEDICAMENTELOR ÎN
CAPSULE OPERCULATE PENTRU COPII
ÎN SERII MICI***

Denumirea produselor farmaceutice:

- 1.Spironolactonă pentru copii în capsule,6 mg; 12 mg;**
- 2.Fenobarbital pentru copii în capsule, 5 mg;**
- 3.Captopril pentru copii în capsule,1 mg; 2 mg; 3 mg.**

Chișinău 2015

1.1. DENUMIREA PRODUSELOR FARMACEUTICE

1. Spironolactonă pentru copii în capsule, 6 mg; 12 mg;
2. Fenobarbital pentru copii în capsule, 5 mg;
3. Captopril pentru copii în capsule, 1 mg; 2 mg; 3 mg.

1.2. DESCRIEREA PRODUSELOR FARMACEUTICE

1. Spironolactonă pentru copii în capsule, 6 mg; 12 mg;
Capsule operculate de formă cilindrică, cu capete emisferice, cu suprafața netedă, lucioasă.
Numărul capsulei 4. Corp și capac de culoare galbenă sau culoare verde. Pulbere de culoare albă sau alb - gălbuie practic fără miros.

Termen de valabilitate – 1 an.

2. Fenobarbital pentru copii în capsule, 5 mg;
Capsule operculate de formă cilindrică, cu capete emisferice, cu suprafața netedă, lucioasă.
Numărul capsulei 4. Corp și capac de culoare galbenă sau culoare verde. Pulbere de culoare albă fără miros.

Termen de valabilitate – 1 an.

3. Captopril pentru copii în capsule, 1 mg; 2 mg; 3 mg.
Capsule operculate de formă cilindrică, cu capete emisferice, cu suprafața netedă, lucioasă.
Numărul capsulei 4. Corp și capac de culoare galbenă sau culoare verde. Pulbere de culoare albă, cu miros slab sulfurat cu gust caracteristic.

Termen de valabilitate – 1 an.

1.3. COMPOZIȚIE CANTITATIVĂ

1. *Spironolactonă pentru copii în capsule, 6 mg; 12 mg;*

Componența pentru o capsulă:

№	Denumirea materiei prime	Cantitatea, mg (pentru doza de 6,0 mg)	Cantitatea, mg (pentru doza de 12,0 mg)	Condiții de calitate
1	Spironolactonă	6,0	12,0	Ph. Eur.
2	Celuloza microcristalină	20,0	20,0	Ph.Eur.
3	Lactoză monohidrat	73,0	67,0	Ph.Eur.
4	Stearat de magneziu	1,0	1,0	Ph.Eur.
	TOTAL	100,0	100,0	

2. *Fenobarbital pentru copii în capsule, 5 mg;*

Componența pentru o capsulă:

№	Denumirea materiei prime	Cantitatea, mg (pentru doza de 5,0 mg)	Condiții de calitate
1	Fenobarbital	5,0	Ph. Eur.
2	Celuloza microcristalină	20,0	Ph.Eur.
3	Lactoză monohidrat	74,0	Ph.Eur.
4	Stearat de magneziu	1,0	Ph.Eur.
	TOTAL	100,0	

3. Captopril pentru copii în capsule, 1 mg; 2 mg; 3 mg.

Componența pentru o capsulă:

№	Denumirea materiei prime	Cantitatea, mg (pentru doza de 1,0 mg)	Cantitatea, mg (pentru doza de 2,0 mg)	Cantitatea, mg (pentru doza de 3,0 mg)	Condiții de calitate
1	Captopril	1,0	2,0	3,0	Ph. Eur.
2	Celuloza microcristalină	20,0	20,0	20,0	Ph.Eur.
3	Lactoză monohidrat	78,0	77,0	76,0	Ph.Eur.
4	Stearat de magneziu	1,0	1,0	1,0	Ph.Eur.
	TOTAL	100,0	100,0	100,0	

1.4. FARMACOTERAPIE

1. Spironolactonă – grupa farmacoterapeutică: CO3D A01, diuretic;
2. Fenobarbital – grupa farmacoterapeutică: N03A A02, antiepileptic;
3. Captopril – grupa farmacoterapeutică: C09A A02, inhibitor al enzimei de conversie.

1.5. MOD DE ADMINISTRARE

Conform indicațiilor din prospect

SPECIFICAȚIA MATERIEI PRIME ȘI MATERIALELOR (COMPONENȚA CALITATIVĂ)

Nr. d/o	Denumirea materiei prime și materialelor (DCI)	Sinonime	Condiții de calitate (farmacopei, standarde, specificații tehnice etc.)
A. Materii prime			
A.1. Substanțe medicamentoase			
1	Spironolactonă		Ph.Eur.
2.	Fenobarbital		Ph.Eur.
3.	Captopril		Ph.Eur.
A.2. Substanțe auxiliare			
4.	Celuloza microcristalină		Ph.Eur.
5.	Lactoză monohidrat		Ph.Eur.
6.	Stearat de magneziu		Ph.Eur.
B. Materiale			
1.	Câte 15 capsule în folie PVC sudată cu folia de aluminiu		Conform Ph. Eur.8
2.	Două blistere a câte 15 capsule împreună cu instrucțiunea pentru administrare se plasează în cutia individuală de carton „Crom” sau „Crom-erzaț”		Conform Ph. Eur.8
3.	Cutiile individuale se amplasează în ambalajul colectiv		Conform Ph. Eur.8

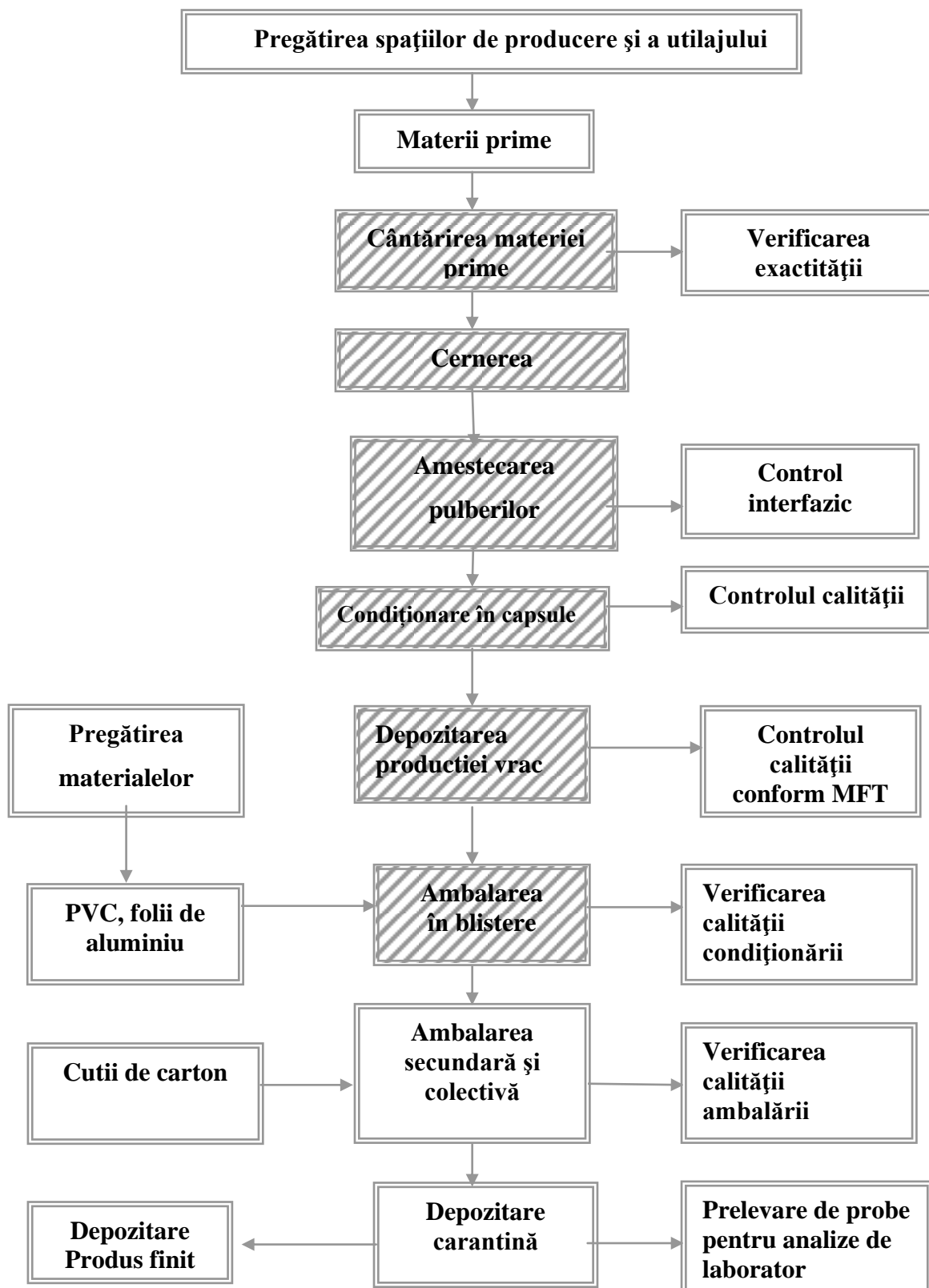
2. SPECIFICAȚIA DE APARATE ȘI UTILAJE

Nr d/o	Denumirea aparatului și utilajului. Numărul conform fluxului tehnologic	Caracteristici tehnice/capacități, productivitate etc.	Specificația materialului ce contactează cu produsul farmaceutic	Categoria pericolului de explozie a utilajului/aparatului
1	Balanța electronică /1/ Model: AD1500	Capacitatea de cântărire 1,5 kg	-	-
2	Balanța electronică /1/ Model: AD1000	Capacitatea de cântărire 1,0 kg	-	-
3	Balanța electronică /1/ Model: AD200	Capacitatea de cântărire 0,200 kg	-	-
4	Mojare (2) Nr.6 și Nr.7	Volumul de lucru – 960 cm ² și 2240 cm ²	Porțelan	
5	Set de site /3/	0,325; 0,5; 0,6; 0,8 mm	Oțel-inox 12x18H9T	-
6	Malaxor Erweka /4/	3 kg	Oțel-inox 12x18H9T	-
7.	Mașina manuală de condiționat în capsule model Feton Fastlock Kit – 200 /5/	3000 capsule/oră	Polietilenă cu densitate înaltă	-
8.	Blister Feton manual	15 capsule /1-2 min	Oțel-inox 12x18H9T	-

4. FAZELE PROCESULUI TEHNOLOGIC ȘI CONTROLUL INTERFAZIC AL CALITĂȚII

Nr. art	Operațiile tehnologice	Numărul utilajului	Controlul interfazic
1	Pregătirea spațiilor de producere		Verificarea corectitudinii igienizării spațiilor de producere și utilajului
2	Pregătirea, cernerea materiei prime	2	Verificarea calității materiei prime Verificarea identității materiei prime
3	Cântărirea materiei prime	1	Verificarea preciziei balanțelor Verificarea exactității cântăririi
4	Amestecarea pulberilor	4	Verificarea gradului de omogenizare a pulberilor. Controlul analitic
5	Condiționarea pulberilor în capsule operculate	7	Controlul calității capsulelor (masa medie, aspectul, etc.)
6	Depozitarea produsului vrac	Carantină	Depozitarea în carantină și controlul calității conform MFT
7	Ambalarea capsulelor în blistere	8	Verificarea exactității condiționării capsulelor în blistere. Verificarea integrității blisterelor.
8	Ambalarea blisterelor în cutii individuale de carton		Verificarea numărului de blistere într-un ambalaj individual Verificarea inscripționării corecte a ambalajului individual și ambalajului colectiv
9	Depozitarea produsului finit	Carantină	Prelevarea probelor pentru analize de laborator la Laboratorul de control al Calității Medicamentelor al AMDM.

5. SCHEMA FLUXULUI TEHNOLOGIC



Notă: Etapele hașurate în gri sunt momentele critice în controlul calității procesului tehnologic.

6. DESCRIEREA PROCESULUI TEHNOLOGIC

6.1. Pregătirea spațiilor de producție, utilajului și personalului

6.1.1. Proceduri pentru igienizarea spațiilor de producție.

Prepararea și condiționarea pulberilor în capsule operculate se efectuează în condiții aseptice. Spațiul de producție trebuie să fie igienizat corespunzător pentru asigurarea calității produselor avizate.

1. **Pereții:** Se spală cu apă și săpun lichid înainte de producerea fiecărei serii de produs. Operația se efectuează de către personalul îngrijitor.

2. **Geamuri și uși:** Se spală cu apă și detergenți (Ajax cu amoniac și Ajax cu formol, alternativ) înainte de producerea fiecărei serii de produs. Operația se efectuează de către personalul îngrijitor.

3. **Mese și rafturi :**

Spălare: se efectuează după terminarea fiecărei operații, perie, apă și detergent ecologic necoroziv (Lotos, Axion, Salvamani, Pur și a.). Se clătește cu apă pentru înlăturarea urmelor de detergent.

Dezinfecție: se dezinfectează cu soluție de peroxid de hidrogen 6% sau soluție de Cloramină „B” 1 %.

Operațiile sunt efectuate de către personalul îngrijitor.

4. **Pardosele :**

Spălare: se spală cu apă și detergenți (Lotos, Axion lichid, Rex, Pur ș. a.) și se clătește cu apă.

Dezinfecție: după spălare pardoselile se dezinfectează cu apă în care se introduc, alternativ, soluții bactericide și fungicide (soluție de peroxid de hidrogen 6%, Ajax-clor, Bromocet sau a.). Operațiile se efectuează de către personalul îngrijitor.

5. **Mediu:** *Aseptizarea se efectuează de fiecare dată înaintea începerii proceselor de producție conform procedurii de asigurare a clasei de puritate „D” – care corespunde clasei 100 000 M 5.5, ISO 7 (camera de cântărire, preparare și condiționare).*

6.1.2. Proceduri de curățire și întreținere a echipamentului auxiliar :

- vase și oale inox de diverse capacități;
- veselă (spatule, lingurițe);
- mensuri (emailate, din sticlă);
- site

După terminarea fiecărei etape din fluxul tehnologic (când e cazul) sau după terminarea fiecărei serii de produs pentru veselă și recipiente **obligatoriu** se efectuează următoarele operații de curățire și întreținere:

Spălare. Echipamentul auxiliar (recipiente, veselă) se spală cu peria, detergenți ne corosivi (Axion, Salvamani, Pur, Deconex 12 PA și a.) . Pentru îndepărtarea urmelor de detergent echipamentul se clătește sub jet de apă. Operația se efectuează de către personalul îngrijitor avizat.

Dezinfecție. Echipamentul auxiliar spălat se dezinfectează cu o soluție de peroxid de hidrogen 6%. Operația se efectuează de către personalul îngrijitor avizat.

Uscare. Se efectuează în încăperi amenajate cu curent de aer cald sau etuve.

Etichetare. Echipamentul auxiliar, spălat și uscat se etichetează cu eticheta care să conțină semnătura persoanei care a efectuat operațiile și specificarea „CURAT”

6.1.3. Proceduri de curățire și întreținere a echipamentului tehnologic.

- Malaxor Erweka model (3 kg)
- Mașină de condiționare în capsule model Feton Fastlock Kit – 200
- Blister – manual model Feton

După terminarea fiecărei serii de produs se efectuează următoarele operații de curățare și întreținere:

Spălare: Echipamentele se spală cu apă caldă și detergenți (Ajax lichid, Pur, Salvamani) , prin agitare. După 10 minute se verifică starea de curățenie. Dacă este necesar, spălarea continuă. Se clătesc de mai multe ori, până când apele de clătire nu mai conțin urme de detergenți.

Dezinfectie: Interiorul vaselor și aparatelor se dezinfectează prin pulverizarea unei soluții dezinfectante de Nipagin sol. alcoolică 1% sau soluție de peroxid de hidrogen 6%.

Uscare: Vasele și aparatele se usucă deschis la temperatura camerei sau cu aer încălzit.

Etichetare: Echipamentele curate, dezinfectate, uscate și verificate tehnic (de personalul mecanic de întreținere), pregătite pentru un nou produs sau o nouă serie, se etichetează cu etichete care să conțină următoarele specificații:

data, ora, semnăturile operatorului și a personalului tehnic de întreținere și mențiunea: "CURAT-VERIFICAT".

Seria este schimbată de către farmacist, care aplică eticheta pe aparate, cu următoarele specificații:

Data; Denumirea produsului; Seria de fabricație; Semnătura farmacistului.

6.1.4. Proceduri pentru pregătirea personalului antrenat în procesul de producere:

Personalul trebuie să respecte regulile de igienă și să poarte echipament corespunzător de producție dotat cu dispozitive de protecție.

Procedurile se efectuează conform indicațiilor din „*Reguli și normative sanitaro-epidemiologice privind amplasarea, dotarea și exploatarea întreprinderilor și instituțiilor farmaceutice*”, aprobate de MS și PS la 29.09.2005, nr. 01.10.32.1-5.

Personalul antrenat la etapele de cântărire, preparare și condiționare trebuie să fie echipat cu echipament de unica folosință.

Notă: Procedurile menționate în acest compartiment se efectuează conform indicațiilor din „*Reguli și normative sanitaro-epidemiologice privind amplasarea, dotarea și exploatarea întreprinderilor și instituțiilor farmaceutice*”, aprobate de MS și PS la 29.09.2005, nr. 01.10.32.1-5. și recomandărilor parvenite din practica de activitate a producătorilor de medicamente din industria farmaceutică.

6.2. Recepția materiei prime

Materia primă, în cantități suficiente pentru fabricarea unei serii, sunt transmise de la depozitul de materie primă spre sectorul de producere, unde la intrare în ecluza de trecere se igienizează repetat cu soluții dezinfectante de Nipagin sol. alcoolică 1% sau soluție de peroxid de hidrogen 6% sau alcool etilic 70% (la necesitate sunt folosite soluții de detergenți cu substanțe dezinfectante). La recepție de asemenea se verifică la exterior integritatea ambalajului exterior recepționat (prezența fisurilor, deteriorărilor, starea igienică) și prezența certificatelor de calitate de la LCCM. În cazul când acestea sunt satisfăcătoare materiile prime sunt transmise spre camera de cernere și cântărire.

6.3 Cernerea materiei prime

Pulberile se cern prin site de inox cu mărimea porilor de 0,8 mm /2/

6.4. Cântărirea materiei prime

Se cântărește materia primă (toate ingredientele) conform calculelor făcute preventiv pentru o serie. Se verifică starea de igienizare a utilajului de cântărire, care trebuie să fie curat și etichetat cu eticheta „Utilaj curat”, exactitatea funcționării cântarelor, dacă e cazul se fac corecțiile necesare. Se verifică exactitatea cântării. Pe fiecare recipient cu materia primă cântărită se fixează eticheta „ACCEPTAT” cu semnătura persoanei responsabile și data.

6.5. Amestecarea pulberilor

În malaxor se toarnă triturația de substanțe medicamentoase cu lactoză monohidrat

preparată în prealabil la mojar cu respectarea raportului dintre ingrediente (1:5), se amestecă timp de 15 min. La amestecul obținut se adaugă treptat restul de lactoză monohidrat, celuloza microcristalină și stearatul de magneziu și amestecă timp de 30 min. După aceasta se efectuează controlul calității conform MFT.

6.6. Condiționarea în capsule operculate

Se îndeplinește cu ajutorul mașinii de condiționat în capsule operculate conform procedurii operaționale (vezi algoritmul de mai jos). Se verifică gradul de igienizare a mașinii. Se verifică starea tehnică, funcționarea. Operatorul verifică masa medie a capsulelor cu ajutorul balanțelor electronice marca AD 200. Produsul vrac se depozitează în carantină. Se efectuează analiza de laborator a produsului vrac.

La început, placa mobilă perforată se găsește la nivelul cel mai înalt față de suport și este așezată exact deasupra (se suprapune perfect) acestuia. La prima etapă capsulele închise se toarnă pe placa superioară și se efectuează încărcarea și orientarea capsulelor (1,2) apoi deschiderea și înlăturarea capacelor (3,4). Se introduc corpurile capsulelor în alveole, în care ele intră complet (dacă se alege placa adecvată), aflându-se cu deschiderea la nivelul suprafeței plăcii mobile (nu trebuie să depășească suprafața plăcii). Cantitatea de pulbere ce trebuie introdusă se așază deasupra și se aduce cu o spatulă în orificii prin nivelare (5).

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 (6), operație realizată, de obicei, tot manual. După închidere, placa superioară se mai rotește și coboară la nivelul cel mai de jos, la care capsulele ies complet din orificii (7). În caz de necesitate capsulele sunt acoperite cu material enterosolubil, folosind dispozitivul de acoperire din set (8,9). Ambalarea în blistere se face cu dispozitivul din set (10,11). În cele din urmă blisterele sunt ambalate în cutii pliante de carton inscripționate (12).

6.7. Ambalarea capsulelor în blistere.

Capsulele se condiționează câte 15 în blister la mașina de blisterizare manuală „Feton”. Se verifică la fiecare ½ de oră umplerea corectă a blisterelor și etanșietatea acestora. După obținerea Certificatului de calitate corespunzător, capsulele se transferă la ambalarea primară.

6.8. Ambalarea colectivă în cutii de carton.

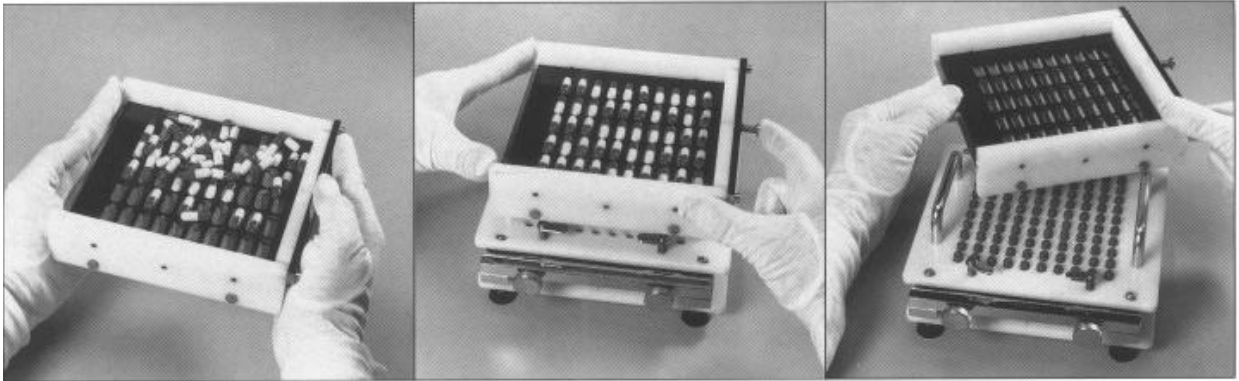
Câte 2 blistere a câte 15 capsule cu prospectul pentru administrare se ambalează manual în cutii pliante de carton inscripționate corespunzător MFT aprobat. Ambalajele individuale se ambalează manual în cutii de carton și se etichetează cu eticheta colectivă inscripționată corespunzător MFT.

7. CONTROLUL CALITĂȚII

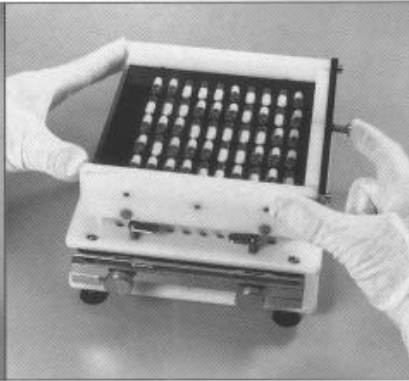
Se efectuează conform Monografiei farmaceutice temporare.

8. TEHNICA SECURITĂȚII, SECURITATEA ANTINCENDIARĂ ȘI CONDIȚII SANITARE DE PRODUCERE.

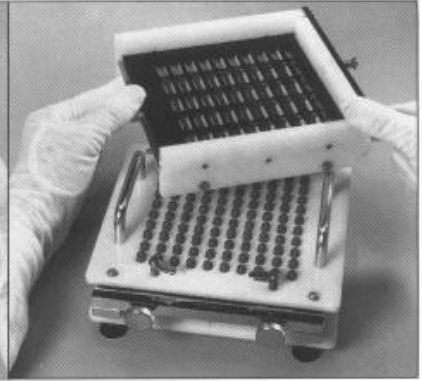
- 8.1. Tot procesul tehnologic se petrece cu sistemul de ventilare inclus.
- 8.2. Personalul trebuie să fie echipat cu mijloace de protecție corespunzătoare.
- 8.3. Este strict interzis accesul la utilajul de producere a personalului neinstruit.
- 8.4. Este interzis de a lucra la utilaj cu defecte.
- 8.5. Reglarea și repararea utilajului trebuie să fie efectuată numai de personalul instruit.
- 8.6. Spațiul de producere trebuie să fie amenajat cu mijloace de stingere a incendiilor, precum și cu trusă de medicamente pentru acordarea primului ajutor medical.
- 8.7. Parametrii mediului de lucru sunt controlați și dirijați prin sisteme de încălzire, ventilare artificială și condiționare a aerului și corespund gradului de curățenie 100 000 (D), conform Fed. St. 209 E.



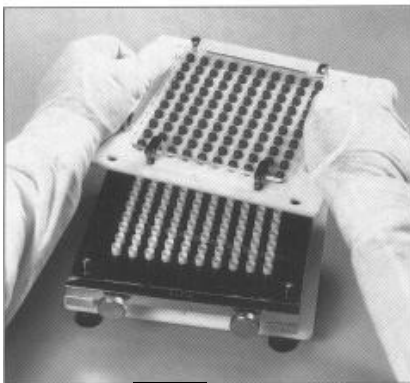
1



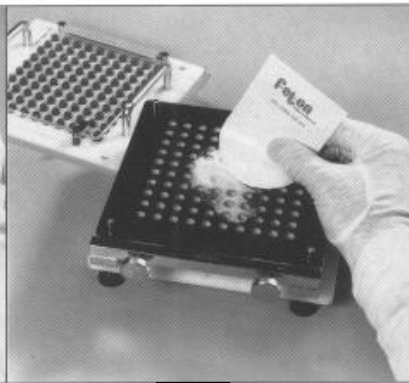
2



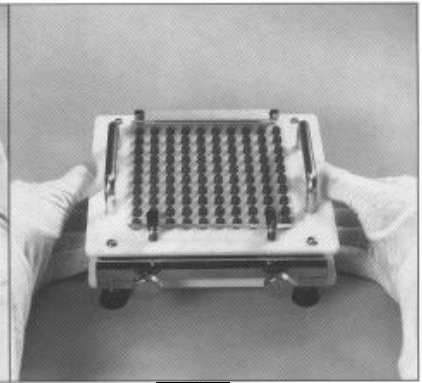
3



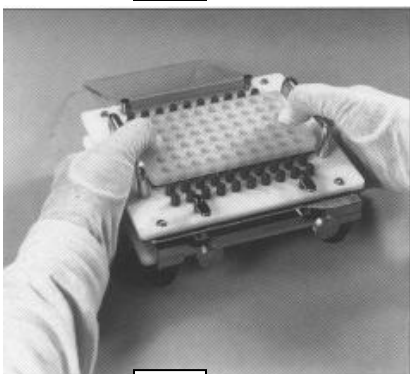
4



5



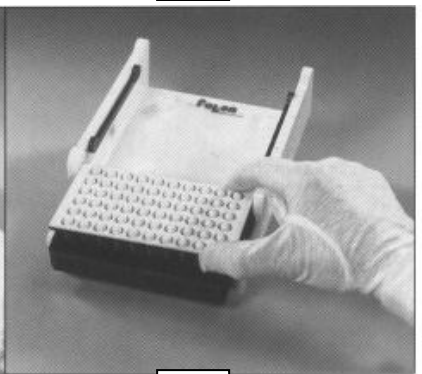
6



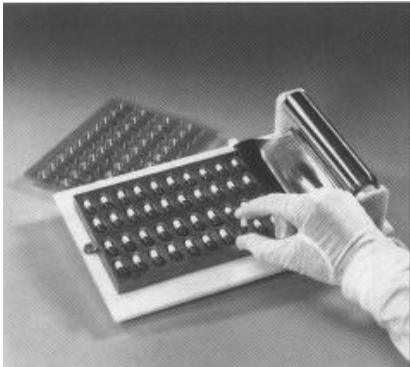
7



8



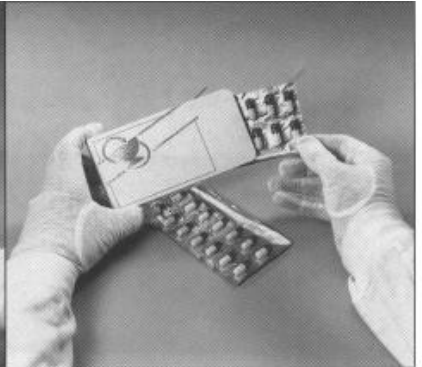
9



10



11



12

Etapele procesului de lucru cu gelulierul „Feton” (sursa de informare: prospectul firmei “Feton International”, Belgia)

9. DEȘEURI DE PRODUCȚIE

Deșeuri de producție nu sunt.

10. LISTA INSTRUCȚIUNILOR DE PRODUCERE

1. Instrucțiuni:

- Regulile și normativele tehnicii securității.
- Instrucțiuni pentru exploatarea utilajului electric.
- Fișele posturilor.
- Fișa de produs.
- Procedurile operaționale.

2. Măsuri sanitaro-igienice:

- Instrucțiuni referitor la starea sanitaro-igienică a spațiilor de producere.
- Instrucțiuni pentru respectarea igienei personale.
- Instrucțiuni și reguli de efectuare a măsurilor de dezinfecție.
- Instrucțiune-tip despre ordinea efectuării instructajului cu personalul de producere și auxiliar.

11. NORMATIVELE TEHNICO-ECONOMICE

Normele de consum al materiei prime pentru 1000 cutii individuale

Spironolactonă pentru copii, capsule 6 mg N15x2 (K=1,03)

Nr. d/o	Denumirea materiei prime și materialelor	Standard de normare a calității	Unități de măsură	Consumul conform Regulamentului	Consumul factic
A. Materii prime					
1.	Spironolactonă	Ph.Eur.	kg	0,18	0,1854
2.	Celuloza microcristalina	Ph.Eur.	kg	0,60	0,6180
3.	Lactoză monohidrat	Ph.Eur.	kg	2,19	2,2557
4.	Stearat de magneziu	Ph.Eur.	kg	0,03	0,0309
	TOTAL		kg	3,00	3,09

Normele de consum al materiei prime pentru 1000 cutii individuale

Spironolactonă pentru copii, capsule 12 mg N15x2 (K=1,03)

Nr. d/o	Denumirea materiei prime și materialelor	Standard de normare a calității	Unități de măsură	Consumul conform Regulamentului	Consumul factic
A. Materii prime					
1.	Spironolactonă	Ph.Eur.	kg	0,36	0,3708
2.	Celuloza microcristalina	Ph.Eur.	kg	0,60	0,6180
3.	Lactoză monohidrat	Ph.Eur.	kg	2,01	2,0700
4.	Stearat de magneziu	Ph.Eur.	kg	0,03	0,0309
	TOTAL		kg	3,00	3,09

Normele de consum al materiei prime pentru 1000 cutii individuale*Fenobarbital pentru copii, capsule 5 mg N15x2 (K=1,03)*

Nr. d/o	Denumirea materiei prime și materialelor	Standard de normare a calității	Unități de măsură	Consumul conform Regulamentului	Consumul factic
A. Materii prime					
1.	Fenobarbital	Ph.Eur.	kg	0,15	0,1545
2.	Celuloza microcristalina	Ph.Eur.	kg	0,60	0,6180
3.	Lactoză monohidrat	Ph.Eur.	kg	2,22	2,2866
4.	Stearat de magneziu	Ph.Eur.	kg	0,03	0,0309
	TOTAL		kg	3,00	3,09

Normele de consum al materiei prime pentru 1000 cutii individuale*Captopril pentru copii, capsule 1 mg N15x2 (K=1,03)*

Nr. d/o	Denumirea materiei prime și materialelor	Standard de normare a calității	Unități de măsură	Consumul conform Regulamentului	Consumul factic
A. Materii prime					
1.	Captopril	Ph.Eur.	kg	0,03	0,0309
2.	Celuloza microcristalina	Ph.Eur.	kg	0,60	0,6180
3.	Lactoză monohidrat	Ph.Eur.	kg	2,34	2,4102
4.	Stearat de magneziu	Ph.Eur.	kg	0,03	0,0309
	TOTAL		kg	3,00	3,09

Normele de consum al materiei prime pentru 1000 cutii individuale*Captopril pentru copii, capsule 2 mg N15x2 (K=1,03)*

Nr. d/o	Denumirea materiei prime și materialelor	Standard de normare a calității	Unități de măsură	Consumul conform Regulamentului	Consumul factic
A. Materii prime					
1.	Captopril	Ph.Eur.	kg	0,06	0,0618
2.	Celuloza microcristalina	Ph.Eur.	kg	0,60	0,6180
3.	Lactoză monohidrat	Ph.Eur.	kg	2,31	2,3793
4.	Stearat de magneziu	Ph.Eur.	kg	0,03	0,0309
	TOTAL		kg	3,00	3,09

Normele de consum al materiei prime pentru 1000 cutii individuale

Captopril pentru copii, capsule 3 mg N15x2 (K=1,03)

Nr. d/o	Denumirea materiei prime și materialelor	Standard de normare a calității	Unități de măsură	Consumul conform Regulamentului	Consumul factic
A. Materii prime					
1.	Captopril	Ph.Eur.	kg	0,09	0,0927
2.	Celuloza microcristalina	Ph.Eur.	kg	0,60	0,6180
3.	Lactoză monohidrat	Ph.Eur.	kg	2,28	2,3484
4.	Stearat de magneziu	Ph.Eur.	kg	0,03	0,0309
	TOTAL		kg	3,00	3,09

Normele de consum al materialelor de ambalare pentru 1000 cutii individuale

Nr. d/o	Denumirea materiei prime și materialelor	Standard de normare a calității	Unități de măsură	Consumul conform Regulamentului	Consumul factic
1.	Capsule gelatinoase Nr.4	Ph.Eur. Ed. a 8-a.	buc.	30 000	33 000
2.	Folii de aluminiu	Standardul producătorului	Buc.	2 000	2 200
3.	Peliculă PVC	Standardul producătorului	Buc.	2 000	2 200
4.	Prospecte pentru administrare	-	Buc.	1 000	1 100
5.	Cutii individuale	-	Buc.	1 000	1 100
6.	Tifon	IT MD 11-38864447-001/2003	m	0,873	0,90
7.	Alcool etilic (igienă)	GOST5962-67, Moldova	laa	0,0873	0,09

Mărimea maximală a unei serii de producere: **30 000 capsule**

(3 kg amestec de pulberi, capacitatea maximală a malaxorului 3 kg)

Seria pilot-industrială (10%,0,3kg) – **3 000 capsule.**

9. NORMAREA TIMPULUI DE LUCRU (pentru un produs medicamentos)

- | | |
|-------------------------------------|---------------|
| □ Pregătirea spațiilor de producție | 35 min. |
| □ Pregătirea utilajului de lucru | 20 min. |
| □ Pregătirea personalului | 10 min. |
| □ Recepția materiei prime | 15 min. |
| □ Cântărirea materiilor prime | 20 min. |
| □ Omogenizarea amestecului | 50 min. |
| □ Condiționare în capsule 1oră | 30 min. |
| □ Ambalarea primară a capsulelor | 1 oră 30 min. |
| □ Ambalarea secundară | 1oră 30 min. |

TOTAL:

7 ore

10. Materiale informative

1. British Pharmacopoeia
2. European Pharmacopoeia
3. FR, ed X., Editura Medicală, București, 1993
4. FS, ed XI., V1; V2; Moscova 1989
5. Ghid de protecția muncii. Vol.I. Chișinău, "Protecțiamuncii", 1995.
6. Ghid de protecția muncii. Vol.II. Chișinău, "Protecțiamuncii", 1998.
7. Reguli de bună practică de fabricare (GMP), Agenția medicamentului, București, 2000
8. Reguli și normative sanitaro-epidemiologice privind amplasarea, dotarea și exploatarea întreprinderilor și instituțiilor farmaceutice", aprobate de MS și PS la 29.09.2005, nr. 01.10.32.1-5, înregistrate la Ministerul Justiției sub nr. 427 din 07.11.2005
9. Ordinul MS Nr. 24 din 12.01.2006 "Modalitatea autorizării producerii de medicamente, produse farmaceutice și parafarmaceutice în Republica Moldova".
10. РУКОВОДСТВО. Лекарственные средства. Технологический процесс. Документация, Киев, МЗ Украины, 2003, 42 с. (под. ред. Ляпунов М.О., Георгиевский В.П.).
11. ГОСТ 17-768-72 "Средства лекарственные. Упаковка, маркировка, транспортирование, хранение".
12. ОСТ N 64-61-72 "Графическое оформление лекарственных средств и рекламного сопроводительного документа".
13. ГОСТ 15895-77 "Статистические методы управления качеством продукции".
14. ГОСТ 12.1.004-85 ССБТ. Пожарная безопасность. Общие требования.
15. Монахов В.Т. Методы исследования пожарной опасности веществ. М., "Химия", 1970.
16. Пожарная безопасность веществ и материалов, применяемых в химической промышленности. Справочник под общей редакцией Рябова И.В. М., "Химия", 1971.
17. "Вредные вещества в промышленности". Т. 1, 2. Под редакцией Лазарева Н.В. Л., "Химия", 1971.
18. ГОСТ 42 У-2-92 "Продукция медицинской и микробиологической промышленности. Технические регламенты производства, содержание, порядок разработки, согласования и утверждения",

Șef secție Forme farmaceutice magistrale,
Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”
a IP USMF „Nicolae Testemițanu”

R. Solonari Rodica Solonari

	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" Centrul Farmaceutic Universitar "VASILE PROCOPÎȘIN"	Nr.	1
		DATA:	09.07.2009
Or. Chișinău, str. Testemițanu, 22, tel: 72-78-41, 72-78-52, 20-54-69, 20-54-67		Pag. 1/1	

Nr. 1

"09" septembrie 2015

ACT DE IMPLEMENTARE

Prin prezenta se confirmă implementarea în activitatea *Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”*, Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” a *Monografiei Farmacopeice Temporare și a Regulamentului tehnologic* la produsul farmaceutic „*Spironolactonă pentru copii în capsule, 6mg (12mg)*”, elaborate de Solonari Rodica, doctorandă catedra Tehnologia medicamentelor a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, pe parcursul realizării tezei de doctor în științe farmaceutice cu tema: „*Elaborarea tehnologiei și studiul formelor farmaceutice magistrale pentru copii*”.

Farmacist diriginte
 Centrul Farmaceutic Universitar
 „Vasile Procopișin”



Haralambie Golovei

	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" Centrul Farmaceutic Universitar "VASILE PROCOPIȘIN"	Nr.	1
		DATA:	09.07.2009
Or. Chișinău, str. Testemițanu, 22, tel: 72-78-41, 72-78-52, 20-54-69, 20-54-67		Pag. 1/1	

Nr. 2

"09" septembrie 2015

ACT DE IMPLEMENTARE

Prin prezenta se confirmă implementarea în activitatea *Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”*, Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, a *Monografieii Farmacopeice Temporare și a Regulamentului tehnologic* la produsul farmaceutic *„Captopril pentru copii în capsule, 1mg, (2mg), (3mg)”*, elaborate de Solonari Rodica, doctorandă catedra Tehnologia medicamentelor a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, pe parcursul realizării tezei de doctor în științe farmaceutice cu tema: *„Elaborarea tehnologiei și studiul formelor farmaceutice magistrale pentru copii”*.

Farmacist diriginte
Centrul Farmaceutic Universitar
„Vasile Procopișin”



Haralambie Golovei

	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" Centrul Farmaceutic Universitar "VASILE PROCOPIȘIN"	Nr. 1
		DATA: 09.07.2009
		Pag. 1/1
Or. Chișinău, str. Testemițanu, 22, tel: 72-78-41, 72-78-52, 20-54-69, 20-54-67		

Nr. 3

"09" septembrie 2015

ACT DE IMPLEMENTARE

Prin prezenta se confirmă implementarea în activitatea *Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”*, Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, a *Monografiei Farmacopeice Temporare și a Regulamentului tehnologic* la produsul farmaceutic *„Fenobarbital pentru copii în capsule 5 mg”*, elaborate de Solonari Rodica, doctorandă catedra Tehnologia medicamentelor a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, pe parcursul realizării tezei de doctor în științe farmaceutice cu tema: *„Elaborarea tehnologiei și studiul formelor farmaceuticemagistrale pentru copii”*.

Farmacist diriginte
 Centrul Farmaceutic Universitar
 „Vasile Procopișin”



Haralambie Golovei



AGENȚIA MEDICAMENTULUI
ȘI DISPOZITIVELOR MEDICALE



MINISTERUL SĂNĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
AGENȚIA MEDICAMENTULUI ȘI DISPOZITIVELOR MEDICALE
Laboratorul pentru Controlul Calității Medicamentelor

MD-2028 Chișinău, Chișinău, str. Korolenco, 2/1, tel. 022-884-301

Buletin de analiză din 15.09.2015

Denumirea **Fenobarbital pentru copii, capsule, 5 mg N 15**

lot
Seria: **experimental**

Producător: **CFU "Vasile Procopișin", Moldova**

Prezentat la 05.06.2015 de **CFU "Vasile Procopișin"**

Primit 2 ambalaje prelevate din 2 ambalaje depozitate. Consumat - 2, restituit - 0

Analiza efectuată conform DAN: **Specificația producătorului**

nr.	Denumire indice	Prevederi DAN	Rezultate analiză
1	Descriere	Capsule operculate de formă cilindrică numărul 4. Corp și capac de culoare verde. Conținutul capsulei: pulbere de culoare albă fără miros.	Corespunde
2	Identificare	Spectrul în UV al soluției probă în diapazonul 220-280 nm are max. la 240 ± 2 nm. Reacția cu nitrat de cobalt. Reacția cu sulfat de cupru. Reacția cu nitrat de argint.	Corespunde
3	Masa medie	90-110 mg	99,1 mg
4	Devieri masa medie	± 10 %	- 4,9 %; + 3,5 %
5	Timp dezagregare	max. 30 min.	6 min.
6	Impurități înrudite	max. 0,2 %	Corespunde
7	Dizolvare	min. 75 %	99,73 %
8	Dozare (FC)	Fenobarbital: 4,5-5,5 mg	5,2 mg
10	Uniformitate unități dozate	$L1 \leq 15$	Corespunde
12	Termen valabilitate	12 luni	06.2016

Concluzie: Eșantionul "Fenobarbital pentru copii, capsule, 5 mg N 15 corespunde DAN Specificația producătorului.

Raportul de analiza se refera numai la probele analizate si atesta conformitatea indicilor de calitate specificati in prezentul raport.

Șef Laborator pentru Controlul Calității
Medicamentelor

Soloviov M.



Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Medicines and Medical Devices Agency
Republica Moldova, MD-2028, Chișinău, str. Korolenko, 2/1



AGENȚIA MEDICAMENTULUI
ȘI DISPOZITIVELOR MEDICALE



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
AGENȚIA MEDICAMENTULUI ȘI DISPOZITIVELOR MEDICALE
Laboratorul pentru Controlul Calității Medicamentelor

MD-2028 Chișinău, Chișinău, str. Korolenko, 2/1, tel. 022-884-301

Buletin de analiză din 15.09.2015

Denumirea **Spironolactonă pentru copii, capsule, 6 mg N 15**

lot
Seria: **experimental**

Producător: **CFU "Vasile Procopișin", Moldova**

Prezentat la 05.06.2015 de **CFU "Vasile Procopișin"**

Primit 2 ambalaje prelevate din 2 ambalaje depozitate. Consumat - 2, restituit - 0

Analiza efectuată conform DAN: **Specificația producătorului**

nr.	Denumire indice	Prevederi DAN	Rezultate analiză
1	Descriere	Capsule operculate de formă cilindrică numărul 4. Corp și capac de culoare verde. Conținutul capsulei: pulbere de culoare albă sau alb gălbuie, practic fără miros.	Corespunde
2	Identificare	Spectrul în UV al soluției probă în diapazonul 220-250 nm are max. la 238±2 nm. CSS	Corespunde
3	Masa medie	90-110 mg	99,1 mg
4	Devieri masa medie	± 10 %	-5,3%; +4,7%
5	Timp dezagregare	max. 30 min.	8 min.
6	Impurități înrudite	CSS	Corespunde
7	Dizolvare	min. 75 %	91,86 %
8	Dozare (FC)	Spironolactonă:5,4-6,6 mg	6,38 mg
10	Uniformitate unități dozate	L1 ≤ 15	Corespunde
12	Termen valabilitate	12 luni	06.2016

Concluzie: Eșantionul "Spironolactonă pentru copii, capsule, 6 mg N 15 corespunde DAN Specificația producătorului.

Raportul de analiza se refera numai la probele analizate si atesta conformitatea indicilor de calitate specificati in prezentul raport.

Șef Laborator pentru Controlul Calității
Medicamentelor

Soloviov M.



Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Medicines and Medical Devices Agency
Republica Moldova, MD-2028, Chișinău, str. Korolenko, 2/1
tel. +373 22737002, e-mail: office@amed.md, Web: www.amed.md



Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
AGENȚIA MEDICAMENTULUI ȘI DISPOZITIVELOR MEDICALE
Laboratorul pentru Controlul Calității Medicamentelor

MD-2028 Chișinău, Chișinău, str. Korolenko, 2/1, tel. 022-884-301

Buletin de analiză din 15.09.2015

Denumirea **Spironolactonă pentru copii, capsule, 12 mg N 15**

lot
Seria: **experimental**

Producător: **CFU "Vasile Procopișin", Moldova**

Prezentat la 05.06.2015 de **CFU "Vasile Procopișin"**

Primit 2 ambalaje prelevate din 2 ambalaje depozitate. Consumat - 2, restituit - 0

Analiza efectuată conform DAN: **Specificația producătorului**

nr.	Denumire indice	Prevederi DAN	Rezultate analiză
1	Descriere	Capsule operculate de formă cilindrică numărul 4. Corp și capac de culoare verde. Conținutul capsulei: pulbere de culoare albă sau alb gălbuie, practic fără miros.	Corespunde
2	Identificare	Spectrul în UV al soluției probă în diapazonul 220-250 nm are max. la 238±2 nm. CSS	Corespunde
3	Masa medie	90-110 mg	98,8 mg
4	Devieri masa medie	± 10 %	-1,6%; +2,0%
5	Timp dezagregare	max. 30 min.	8 min.
6	Impurități înrudite	CSS	Corespunde
7	Dizolvare	min. 75 %	89,20 %
8	Dozare (FC)	Spironolactonă: 11,1-12,9 mg	12,3 mg
10	Uniformitate unități dozate	L1 ≤ 15	Corespunde
12	Termen valabilitate	12 luni	06.2016

Concluzie: Eșantionul "Spironolactonă pentru copii, capsule, 12 mg N 15 corespunde DAN Specificația producătorului.

Raportul de analiza se refera numai la probele analizate si atesta conformitatea indicilor de calitate specificati in prezentul raport.

Șef Laborator pentru Controlul Calității
Medicamentelor



Soloviov M.



AGENȚIA MEDICAMENTULUI
ȘI DISPOZITIVELOR MEDICALE



MINISTERUL SĂNĂȚĂII
AL REPUBLICII MOLDOVA

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
AGENȚIA MEDICAMENTULUI ȘI DISPOZITIVELOR MEDICALE
Laboratorul pentru Controlul Calității Medicamentelor

MD-2028 Chișinău, Chișinău, str. Korolenko, 2/1, tel. 022-884-301

Buletin de analiză din 15.09.2015

Denumirea **Captopril pentru copii, capsule, 1 mg N 15**

lot
Seria: **experimental**

Producător: **CFU "Vasile Procopișin", Moldova**
Prezentat la **05.06.2015** de **CFU "Vasile Procopișin"**
Primit **2** ambalaje prelevate din **2** ambalaje depozitate. Consumat - **2**, restituit - **0**
Analiza efectuată conform DAN: **Specificația producătorului**

nr.	Denumire indice	Prevederi DAN	Rezultate analiză
1	Descriere	Capsule operculate de formă cilindrică numărul 4. Corp și capac de culoare verde. Conținutul capsulei: pulbere de culoare albă, cu miros slab sulfurat cu gust caracteristic.	Corespunde
2	Identificare	HPLC	Corespunde
3	Masa medie	90-110 mg	100,1 mg
4	Devieri masa medie	± 10 %	-0,7%; +1,3%
5	Timp dezagregare	max. 30 min.	12 min.
6	Impurități înrudite	HPLC	Corespunde
7	Dizolvare	min. 75 %	102,30 %
8	Dozare (FC)	captopril:0,9-1,1 mg	1,09 mg
10	Uniformitate unități dozate	L1 ≤ 15	Corespunde
12	Termen valabilitate	12 luni	06.2016

Concluzie: Eșantionul "Captopril pentru copii, capsule, 1 mg N 15 corespunde DAN Specificația producătorului. Raportul de analiza se refera numai la probele analizate si atesta conformitatea indicilor de calitate specificati in prezentul raport.

Șef Laborator pentru Controlul Calității
Medicamentelor



Soloviov M.

Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Medicines and Medical Devices Agency
Republice Moldova, MD-2028, Chișinău, str. Korolenko, 2/1
tel. +373 22737002, e-mail: office@amed.md, Web: www.amed.md



Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
AGENȚIA MEDICAMENTULUI ȘI DISPOZITIVELOR MEDICALE
Laboratorul pentru Controlul Calității Medicamentelor

MD-2028 Chișinău, Chișinău, str. Korolenko, 2/1, tel. 022-884-301

Buletin de analiză din 15.09.2015

Denumirea **Captopril pentru copii, capsule, 2 mg N 15**

lot
Seria: **experimental**

Producător: **CFU "Vasile Procopișin", Moldova**
Prezentat la **05.06.2015** de **CFU "Vasile Procopișin"**
Primit **2** ambalaje prelevate din **2** ambalaje depozitate. Consumat - **2**, restituit - **0**
Analiza efectuată conform DAN: **Specificația producătorului**

nr.	Denumire indice	Prevederi DAN	Rezultate analiză
1	Descriere	Capsule operculate de formă cilindrică numărul 4. Corp și capac de culoare verde. Conținutul capsulei: pulbere de culoare albă, cu miros slab sulfurat cu gust caracteristic.	Corespunde
2	Identificare	HPLC	Corespunde
3	Masa medie	90-110 mg	102,5 mg
4	Devieri masa medie	± 10 %	-2,5%; +2,1%
5	Timp dezagregare	max. 30 min.	12 min.
6	Impurități înrudite	HPLC	Corespunde
7	Dizolvare	min. 75 %	94,10 %
8	Dozare (FC)	captopril:1,8-2,2 mg	1,97 mg
10	Uniformitate unități dozate	L1 ≤ 15	Corespunde
12	Termen valabilitate	12 luni	06.2016

Concluzie: Eșantionul "Captopril pentru copii, capsule, 2 mg N 15 corespunde DAN Specificația producătorului. Raportul de analiza se refera numai la probele analizate si atesta conformitatea indicilor de calitate specificati in prezentul raport.

Șef Laborator pentru Controlul Calității
Medicamentelor

Soloviov M.





Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
AGENȚIA MEDICAMENTULUI ȘI DISPOZITIVELOR MEDICALE
Laboratorul pentru Controlul Calității Medicamentelor

MD-2028 Chișinău, Chișinău, str. Korolenko, 2/1, tel. 022-884-301

Buletin de analiză din 15.09.2015

Denumirea **Captopril pentru copii, capsule, 3 mg N 15**

lot **experimental**
Seria: **experimental**

Producător: **CFU "Vasile Procopișin", Moldova**

Prezentat la **05.06.2015** de **CFU "Vasile Procopișin"**

Primit **2** ambalaje prelevate din **2** ambalaje depozitate. Consumat - **2**, restituit - **0**

Analiza efectuată conform DAN: **Specificația producătorului**

nr.	Denumire indice	Prevederi DAN	Rezultate analiză
1	Descriere	Capsule operculate de formă cilindrică numărul 4. Corp și capac de culoare verde. Conținutul capsulei: pulbere de culoare albă, cu miros slab sulfurat cu gust caracteristic.	Corespunde
2	Identificare	HPLC	Corespunde
3	Masa medie	90-110 mg	101,2 mg
4	Devieri masa medie	± 10 %	-2,8%; +3,4%
5	Timp dezagregare	max. 30 min.	12 min.
6	Impurități înrudite	HPLC	Corespunde
7	Dizolvare	min. 75 %	103,78 %
8	Dozare (FC)	captopril:2,7-3,3 mg	2,95 mg
10	Uniformitate unități dozate	L1 ≤ 15	Corespunde
12	Termen valabilitate	12 luni	06.2016

Concluzie: Eșantionul "Captopril pentru copii, capsule, 3 mg N 15 corespunde DAN Specificația producătorului. Raportul de analiza se refera numai la probele analizate si atesta conformitatea indicilor de calitate specificati in prezentul raport.

Șef Laborator pentru Controlul Calității
Medicamentelor

Soloviov M.





11.10.2016 Nr _____

ACT DE IMPLEMENTARE
a rezultatelor cercetării științifice „Elaborarea tehnologiei și studiul
formelor farmaceutice magistrale pentru copii”

Propunere pentru implementare. Tehnologia de fabricație a unor forme farmaceutice destinate copiilor.

Autor. *Solonari Rodica*, farmacist, categoria superioară, Farmacia universitară „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Forma propunerii. Monografia Farmacopeice Temporare și Regulament tehnologic pentru produsele farmaceutice „Captopril pentru copii în capsule, 1mg, 2mg, 3mg”; „Fenobarbital pentru copii în capsule 5mg”; „Spironolactonă pentru copii în capsule 6mg, 12mg”.

Locul și perioada implementării. Propunerea de implementare este recepționată în cadrul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale și preconizată pentru a fi dufuzată producătorilor autohtoni de medicamente

**Șef Inspectoratul farmaceutic
dispozitivelor medicale**



Mihail LUPU



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA PROPRIEI RĂSPUNDERII

Subsemnata, Solonari Rodica, declar pe proprie răspundere că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele de familie, prenumele

Solonari Rodica

Semnătura

Data

_____ 2016

Informații personale

Nume / Prenume

Solonari Rodica

Adresa

Mun. Chișinău, Str. Cuza-Vodă nr.21, bl.1, ap.77

Telefoane

serviciu: (+373) 22 20 54 67, Mobil: (+373) 68079936

e-mail

solonarirodica@mail.ru

Naționalitatea

Republica Moldova

Data nașterii

28 iulie 1973

Sex

Feminin

Categorie profesională

Categorii

Superioară, farmacist, ord. MS RM nr. 1230 din 04.12.2012

Experiența profesională

Perioada

1998-prezent

Funcția și postul ocupat

Șef secție „Forme magistrale” a CFU „Vasile Procopișin”, asistent la catedra „Tehnologia medicamentelor” a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Activități și responsabilități principale

Administrarea activității secției; asigurarea populației, instituțiilor sanitare, altor unități farmaceutice cu medicamente și produse parafarmaceutice, prevăzute pentru eliberare din secție; prezentarea rapoartelor de gestiune lunar; asigurarea păstrării substanțelor medicamentoase și formelor medicamentoase în strictă conformitate cu cerințele aprobate de MS al RM; efectuarea controlului calității formelor medicamentoase preparate în secție.

Perioada

1999-prezent

Funcția și postul ocupat

Asistent universitar la catedra „Tehnologia medicamentelor” facultatea Farmacie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”.

Timpul activității

- ◆ Desfășurarea lecțiilor practice.
- ◆ Efectuarea cercetării științifice.
- ◆ Conducerea activității științifice a studenților.
- ◆ Coordonarea tezelor de licență pentru studenți.
- ◆ Examinator al studenților anului III al Facultății de Farmacie, disciplina „Tehnologia medicamentelor”.
- ◆ Dirijarea metodelor noi de preparare a formelor medicamentoase, cu implicarea studenților în activitatea secției de producere.
- ◆ Coordonarea practicii didactice și de stat a studenților anului III și V.

Educație și formare

Perioada

Septembrie 1988 – iunie 1991

Calificarea/diploma obținută

Specialitatea laborant-farmacist, Diplomă MT-I № 063357 din 02.07.1991

Numele și tipul instituției

Școala de Bază de Medicină din Chișinău

Perioada

Septembrie 1991 – iunie 1996

Calificarea/diploma obținută

Studii superioare, farmacist, diploma AL nr. 010998 din 23.06.1996

Discipline principale studiate

- ◆ Chimie farmaceutică.
- ◆ Tehnologia medicamentelor.
- ◆ Organizarea activității farmaceutice.
- ◆ Management farmaceutic.



	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Marketing farmaceutic. ◆ Legislație farmaceutică.
<i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	Universitatea de Stat de Medicină „Nicolae Testemițanu”
<i>Perioada</i>	Noiembrie 1996-noiembrie 1998
<i>Calificarea/diploma obținută</i>	Pregătire postuniversitară prin rezidențiat, certificat R nr. 00302 din 30.09.1998
<i>Discipline principale studiate</i>	◆ Tehnologia medicamentelor (drug s technology)..
<i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
<i>Perioada</i>	decembrie 2007 – decembrie 2011
<i>Calificarea/diploma obținută</i>	Studii postuniversitar prin doctorat
<i>Discipline principale studiate</i>	◆ Tehnologia medicamentelor (drug s technology).
<i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Alte formări/instruiri	
10.09-28.09.2012	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Educație profesională continuă: <ul style="list-style-type: none"> ✓ „Actualități în analiza, controlul și standardizarea medicamentelor”,90 ore. USMF „Nicolae Testemițanu”
28.10-16.11.2012	<ul style="list-style-type: none"> ✓ „Actualitatea farmaceutică – aspecte legislative, manageriale și de marketing”,90 ore. USMF „Nicolae Testemițanu”
07.09.2010	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Participări la conferințe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Conferința republicană științifico-practică „Calitatea asistenței farmaceutice - probleme și strategii de realizare”, Chișinău.
13-16.09.2011	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Conferința republicană științifico-practică „Calitatea activității farmaceutice prin prisma regulilor de bune practici”, Chișinău, RM
19-21.03.2011	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Conferința științifică anuală IP USMF „Nicolae Testemițanu”, consacrată celor 20 de ani de la proclamarea independenței RM, Chișinău
08.09.2015	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Conferința științifico-practică „Farmacia etică – prezent și viitor”, Chișinău, RM
17-19.10.2012	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Conferința științifică anuală dedicată aniversării a 85-a de la nașterea profesorului universitar, academicianului AȘM Nicolae Testemițanu, Chișinău
11.09.2013	<ul style="list-style-type: none"> ✓ A VII-lea congres al Farmaciștilor din RM, Chișinău,
31.10.2014	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Conferința științifică consacrată jubileului de 50 ani de la fondarea Facultății de Farmacie a IP USMF ”Nicolae Testemițanu” și 80 ani de la nașterea Patriarhului farmaciei moldave Vasile Procopișin, Chișinău, RM
<i>Perioada</i>	Septembrie 1980 – iunie 1988
<i>Calificarea/diploma obținută</i>	Adeverință de absolvire a școlii medii incomplete
<i>Numele și tipul instituției</i>	Școala medie din s. Baimaclia, r-nul Cantemir
Date statistice privind numărul total de publicații științifice și metodicodidactice	
<i>Autor și coautor</i>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 12 articole și teze; ◆ 1 compendiu;

Alte activități

2010 – 2012

Membru al Comisiei de examinare pentru examenele de absolvire la Stagiul Practic de Specialitate, calificarea laborant-farmacist, Colegiul Național de Medicină și Farmacie „Raisa Pacalo”;

2012 – în prezent

Președinte al Comisiei de examinare pentru examenele de absolvire la stagiul Practic de Specialitate, calificarea laborant-farmacist, Colegiului Național de Medicină și Farmacie „Raisa Pacalo”;

Aptitudini și competențe personale

Limba maternă

Română

Limbi străine cunoscute

Rusă și franceza

Autoevaluare

Nivel european (*)

Rusa

Franceza

Înțelegere		Vorbire		Scriere
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
C2	C2	C2	C2	C2
B1	B2	A2	A2	A2

(*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine

Competențe și aptitudini PC

Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point; Internet, Sisteme Informaționale Automatizate

Competențe și aptitudini organizatorice

- ◆ Capacitate de analiză și sinteză.
- ◆ Punctualitatea și respectarea termenelor limită.
- ◆ Responsabilitate.
- ◆ Lucrul în echipă și monitorizarea lui (controlul calității).
- ◆ Autoperfecționare.
- ◆ Capacitatea de evaluare și îmbunătățire.
- ◆ Coordonare.

Informații suplimentare

Căsătorită, 2 copii.

Permis de conducere - Categoria B

Persoane de referință:

- Haralambie Golovei, farmacist-diriginte, Centrul Farmaceutic Universitar "Vasile Procopișin", haralambie.golovei@usmf.md, (+373)79061247.
- Mihail Brumărel, dr.șt.farm., conferențiar universitar, șef catedră Farmacie socială "Vasile Procopișin", mihail.brumarel@usmf.md, (+373) 79536624.
- Nicolae Ciobanu, dr.șt.farm., conferențiar universitar, Decanul facultății Farmacie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, nicolae.ciobanu@usmf.md, (+373) 69230236.