

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

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

MAZUR Ecaterina

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

316.01 FARMACIE

Teza de doctor în științe farmaceutice

Chișinău, 2026

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

Conducător:

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



Conducător prin cotutelă:

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



Membrii comisiei de îndrumare:

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



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



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



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

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Adauji Stela,

dr. hab. șt. farm., conferențiar universitar



Membrii:

Uncu Livia,

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

Valica Vladimir,

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

Ciurba Adriana-Daniela,

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

Cibotari Silvia,

dr. șt. farm., conferențiar cercetător, referent



Autor: Mazur Ecaterina

CUPRINS

LISTA ANEXELOR.....	5
LISTA ABREVIERILOR.....	6
LISTA TABELELOR.....	9
LISTA FIGURILOR.....	10
INTRODUCERE.....	12
1. MEDICAMENTE COMBinate CU CONȚINUT DE POTASIU: PARTICULARITĂȚI DE UTILIZARE ȘI DE ANALIZĂ.....	19
1.1. Deficiența de potasiu și metode de cercetare	19
1.1.1. Rolul potasiului în echilibrul electrolitic. Fiziologia și patologia hipopotasemiei.....	19
1.1.2. Tratamentul actual al hipopotasemiei.....	22
1.2. Utilizarea combinațiilor cu doze fixe în tratamentul hipopotasemiei	26
1.2.1. Progrese recente în dezvoltarea medicamentelor combinate cu conținut de potasiu.....	26
1.2.2. Formulări farmaceutice și factori care influențează biodisponibilitatea potasiului.....	27
1.2.3. Fundamentarea asocierii aspartatului de potasiu și magneziu cu orotat de potasiu și spironolactonă într-o pulbere combinată	30
1.3. Metode de cercetare și analiză a medicamentelor combinate cu potasiu	31
1.3.1. Tehnici analitice de compatibilitate fizico-chimică.....	31
1.3.2. Metode de analiză a aspartatului de potasiu și magneziu, orotatului de potasiu și spironolactonei.....	33
1.3.3. Controlul calității și stabilității pulberilor combinate	36
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	39
2.1. Caracteristica generală a cercetărilor realizate	39
2.2. Materiale și echipamente utilizate	41
2.3. Metode experimentale, tehnici și proceduri analitice aplicate în studiu	43
2.4. Metode de studiu preclinic a pulberilor combinate cu potasiu.....	53
2.5. Metode de analiză a proprietăților tehnologice ale pulberilor	54
2.6. Analiza datelor și metode statistice	57
3. PREFORMULAREA, FORMULAREA, OPTIMIZAREA ȘI TEHNOLOGIA PULBERII COMBinate PENTRU TRATAMENTUL HIPOPOTASEMIEI.....	61
3.1. Analiza pieței farmaceutice a produselor cu conținut de potasiu și fundamentarea elaborării unui nou medicament combinat.....	61
3.2. Studii de preformulare a pulberii combinate cu AspK, AspMg, OrK și Spir	63
3.2.1. Evaluarea compatibilității SA, între ele și cu excipienții prin metoda FTIR și DSC.....	63
3.2.2. Elaborarea pulberii combinate.....	72
3.2.3. Determinarea parametrilor tehnologici și biofarmaceutici	73
3.2.4. Evaluarea disponibilității farmaceutice <i>in vitro</i> a pulberii combinate cu aplicarea testului de dizolvare	77
3.3. Studii de optimizare și tehnologia de obținere a pulberii combinate	79
3.3.1. Optimizarea compoziției pulberii cu aplicarea designului factorial.....	79

3.3.2. Optimizarea compoziției pulberii cu aplicarea metodei Sediment Delivery Model	83
3.3.3. Tehnologia de obținere a pulberii combinate cu AspK, AspMg, OrK și Spir.....	85
4. ELABORAREA METODELOR DE ANALIZĂ PENTRU PULBEREA COMBINATĂ	90
4.1. Metode chimice și fizico-chimice de identificare și determinarea purității	90
4.1.1. Metode chimice și fizico-chimice utilizate pentru identificarea SA	90
4.1.2. Evaluarea purității substanțelor active prin CSS și HPLC.....	92
4.2. Elaborarea și validarea metodelor de dozare a substanțelor active din pulberea combinată.....	94
4.2.1. Validarea metodei spectrofotometrice pentru OrK.....	95
4.2.2. Validarea metodei spectrofotometrice pentru Spir	98
4.2.3. Elaborarea și validarea metodei HPLC de dozare a principiilor active din pulberea combinată.....	101
4.3. Dozarea SA din pulberea combinată.....	107
4.3.1. Dozarea complexonometrică a aspartatului de magneziu.....	107
4.3.2. Dozarea formolică a aspartatului de potasiu	108
4.3.3. Dozarea AES și AAS a potasiului și magneziului.....	109
4.3.4. Dozarea spectrofotometrică a principiilor active: orotat de potasiu și spironolactonă.....	110
4.3.5. Dozare HPLC a principiilor active: orotat de potasiu și spironolactonă	112
4.4. Studii de stabilitate și standardizarea pulberii combinate	114
4.4.1. Evaluarea stabilității pulberii în condiții de stres.....	114
4.4.2. Determinarea stabilității pulberii în timp real și determinarea termenului de valabilitate.....	117
4.4.3. Standardizarea pulberii combinate.....	119
5. EVALUAREA TOXICITĂȚII ȘI EFECTULUI DE CORECȚIE A HIPOPOTASEMIEI AL PULBERII COMBinate PRIN STUDIILE PRECLINICE.....	122
5.1. Determinarea toxicității acute a pulberii combinate	122
5.2. Evaluarea echilibrului electrolitic în modelarea experimentală a hipopotasemiei..	123
5.3. Studiul capacității antioxidante a pulberii combinate	126
CONCLUZII GENERALE.....	129
RECOMANDĂRILE PRACTICE	131
BIBLIOGRAFIE.....	132
ANEXE.....	144
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE	254
ADNOTARE	265
ABSTRACT	266
DECLARAȚIE.....	267
CV.....	268

LISTA ANEXELOR

Anexa 1. Design-ul cercetării și FTIR studii de preformulare a pulberii cu AspK, AspMg, OrK și Spir	144
Anexa 2. Spectrele FTIR ale amestecurilor binare SA-SA și SA-Ex (m/m).....	162
Anexa 3. Analiza spectrală a SA, Ex și amestecurilor binare	174
Anexa 4. Termogramele DSC ale SA individuale, Ex individuali și amestecurilor mecanice binare	179
Anexa 5. Evaluarea parametrilor tehnologici ai formulărilor experimentale F (amestecuri de Ex) și M (amestecuri de Ex cu SA).....	191
Anexa 6. Datele structural-moleculare ale substanțelor medicamentoase.....	193
Anexa 7. Rezultatele studiilor de disponibilitate <i>in vitro</i> cu aplicarea testului de dizolvare.....	194
Anexa 8. Date experimentale la optimizarea formulării prin Design-ul experimental.....	205
Anexa 9. Optimizarea compoziției pulberii cu aplicarea metodei SeDeM	206
Anexa 10. Schema fluxului tehnologic și Regulamentul tehnologic al produsului medicamentos „Kaliumcell”, pulbere pentru administrare orală.....	211
Anexa 11. Reacțiile chimice calitative utilizate pentru identificarea SA formulării	216
Anexa 12. Validarea metodei spectrofotometrice UV-Vis pentru OrK și Spir	218
Anexa 13. Validarea metodei HPLC pentru OrK și Spir.....	222
Anexa 14. Rezultatele metodelor de dozare SA	225
Anexa 15. Evaluarea stabilității pulberii combinate în condiții de stres	227
Anexa 16. Monografia farmaceutică a produsului medicamentos „Kaliumcell”, pulbere pentru administrare orală.	239
Anexa 17. Determinarea toxicității acute și evaluarea echilibrului electrolitic în modelarea experimentală a hipotansiei	246
Anexa 18. Certificatele actelor înregistrate privind proprietatea intelectuală și transferul tehnologic - Certificate de Inovator.....	250

LISTA ABREVIERILOR

A – Absorbantă

AAS- Spectrometrie de absorbție atomică

AES - Spectrometrie de emisie atomică

AspK - Aspartat de potasiu

AspMg - Aspartat de magneziu

ATR - Reflectanță totală atenuată

CDM - Centrul de Dezvoltare a Medicamentului

CMC-Na - Carboximetilceluloză sodică

CI - Interval de încredere

cm⁻¹- Centimetru invers

CSS - Cromatografie pe strat subțire

CVS - Sistem cardiovascular

DSC - Calorimetrie diferențială cu scanare

ECG - Electrocardiografie

Edetat disodic - Sare disodică a acidului etilendiaminotetraacetic

EDTA - Acid etilendiaminotetraacetic

EMA - Agenție Europeană pentru Medicamente

Eriochrom T - Negru de eriocrom, sarea de sodiu a acidului 3-hidroxi-4-(1-hidroxi-2-naftalenil)azo-7-nitro-1-naftalensulfonic

EtOH - Etanol

Ex - Excipient

FDA - Food and Drug Administration

FDC – Combinație cu doze fixe (*Fixed-Dose Combination*)

FR ed. a X-a- Farmacopeea Română ediția a X-a

FTIR- Spectroscopie în infraroșu cu transformare Fourier

GLP - Bunele Practici de Laborator / *Good Laboratory Practice*

GMP - Bunele Practici de Fabricație / *Good Manufacturing Practice*

HCl - Acid clorhidric

HPLC - Cromatografie de lichide de înaltă performanță

ICH - Consiliul Internațional pentru Armonizarea Cerințelor Tehnice pentru Înregistrarea Medicamentelor de Uz Uman / *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

ICH Q1A(R2) - Studii de stabilitate pentru substanțe medicamentoase și produse medicamentoase noi / *Stability Testing of New Drug Substances and Products*

ICH Q1B - Studii de fotostabilitate pentru substanțe medicamentoase și produse medicamentoase noi / *Photostability Testing of New Drug Substances and Products*

ICH Q2(R1)- Validarea procedurilor analitice: text și metodologie /*Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*

ICH Q4B Annex 7 - Testul de dizolvare /*Dissolution Test General Chapter*

ICH Q4B Annex 13 - Densitatea aparentă și densitatea tasată a pulberilor /*Bulk Density and Tapped Density of Powders General Chapter*

ICH Q6A – Specificații: proceduri de testare și criterii de acceptare pentru substanțe medicamentoase noi și produse medicamentoase noi: substanțe chimice /*Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*

ICH Q8(R2) - Dezvoltarea farmaceutică /*Pharmaceutical Development*

ICH Q14 - Dezvoltarea procedurilor analitice /*Analytical Procedure Development*

ICP - OES - Spectrometrie de emisie optică cu plasma cuplată inductiv /*Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry*

IR - Infraroșu

IQR - Interval intercuartilic

K⁺ - Ion potasiu

L - Litru

I – Lungime

LEASM - Laboratorul de Elaborare, Analiză și Standardizare a Medicamentului

LOD - Limită de detecție

LOQ - Limită de cuantificare

M – Molaritate, mol/L

m/m - Raport masă/masă

MCC - Celuloză microcristalină

MF - Monografie farmaceutică

mg - Miligrame

MgStear - Stearat de magneziu

min - Minute

mL - Mililitru

mln - Milioane

mmol - Milimoli

mEq - Miliechivalenți

MS - Spectrometrie de Masă

Na₂EDTA - Sare disodică a acidului etilendiaminotetraacetic

NaOH - Hidroxid de sodiu

NASEM- Academii Naționale de Științe, Inginerie și medicină /*National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine*

OES - Spectrometrie de emisie optică

OMS - Organizație Mondială a Sănătății
OrK - Orotat de potasiu
OTC - Medicamente eliberate fără prescripție medicală /*Over-the-Counter*
PEG 400 - Polietilenglicol cu masa moleculară medie de aproximativ 400
PEG 4000- Polietilenglicol cu masa moleculară medie de aproximativ 4000
Ph. Eur. 10- Farmacopeea Europeană ediția a 10-a
R² - Coeficientul lui Pearson
RMN - Rezonanță magnetică nucleară
rpm - Rotații per minut
RSD - Abatere standard relativă /*Relative Standard Deviation*
S - Arie picului cromatografic
SA - Substanță activă
SD - Abatere standard /*Standard Deviation*
sec - Secunde
SeDeM - Sediment Delivery Model
Sol. - Soluție
Spir - Spironolactonă
SUA - Statele Unite ale Americii
T_{max} - Temperatura corespunzătoare maximului efectului termic
Tween 60 - Polisorbit 60
Tween 80 - Polisorbit 80
USM – Universitatea de Stat din Moldova
UV - Ultraviolet
UV-Vis - Ultraviolet-vizibil
X_{max} - Valoarea maximă
X_{min} - Valoarea minimă
°C - Grade Celsius
ΔH - Variația entalpiei
v - Vibrație de întindere /*stretching vibration*
v_{sim} - Vibrație de întindere simetrică
v_{asim} - Vibrație de întindere asimetrică
δ - Vibrație de deformare (îndoire) /*bending vibration*
μg - Micrograme
μg/mL - Micrograme per mililitru
λ_{max} - Lungime de undă corespunzătoare absorbției maxime

LISTA TABELELOR

Tabelul 1. Lista probelor analizate prin spectroscopie FTIR: substanțe active și amestecuri binare ale acestora (m/m)	48
Tabelul 2. Lista probelor analizate prin spectroscopie FTIR pentru amestecurile binare SA:Ex (m/m)	48
Tabelul 3. Probele supuse analizei calorimetrice diferențiale	50
Tabelul 4. Relația dintre indicele Carr, raportul Hausner, unghiul de înclinare și capacitatea de curgere a pulberilor	57
Tabelul 5. Medicamentele și suplimentele alimentare cu conținut de potasiu în forma farmaceutică perorală	62
Tabelul 6. Medicamentele cu conținut de potasiu în forma farmaceutică parenterală	63
Tabelul 7. Compoziția și proporțiile substanțelor auxiliare în formulările experimentale fără SA (F) și cu SA (M), %	73
Tabelul 8. Valorile medii ale parametrilor tehnologici pentru modelele F (amestecuri de excipienți) și M (amestecuri cu substanțe active)	75
Tabelul 9. Raportul formelor neionizate (%) și ionizate (%) ale substanțelor active, %	76
Tabelul 10. Parametrii cinetici ai dizolvării SA din pulberi combinate în mediu acid	79
Tabelul 11. Variabile independente (factori) și domeniile investigate	81
Tabelul 12. Componenta formulării optime selectate	83
Tabelul 13. Compoziția pulberii combinate elaborate	85
Tabelul 14. Rezultatele determinării acurateței metodei spectrofotometrice de dozare a OrK din pulberea combinată în procesul de validare a metodei	97
Tabelul 15. Rezultatele evaluării robusteții metodei spectrofotometrice de dozare a OrK în procesul de validare a metodei	98
Tabelul 16. Rezultatele evaluării acurateței metodei spectrofotometrice de dozare a spironolactonei din pulberea combinată în procesul de validare a metodei	99
Tabelul 17. Rezultatele evaluării robusteții metodei spectrofotometrice de dozare a Spir în procesul de validare a metodei	100
Tabelul 18. Valorile medii ale ariilor picurilor cromatografice ale soluțiilor-standard OrK și standard Spir obținute prin HPLC în trei serii experimentale la diferite niveluri de concentrație (10-150 µg/mL)	104
Tabelul 19. Rezultatele acurateței metodei HPLC de dozare a OrK și Spir din pulbere combinată în procesul de validare a metodei	105
Tabelul 20. Rezultatele dozării prin metodele complexonometrică și formolică a AspMg și AspK pentru trei serii experimentale (n=5)	109
Tabelul 21. Rezultatele dozării AspK, OrK și AspMg prin spectroscopie de emisie și absorbție atomică, exprimate în grame pentru trei serii experimentale (n=5)	110
Tabelul 22. Rezultatele dozării spectrofotometrice a spironolactonei și orotatului de potasiu: absorbanta și conținutul (g) pentru trei serii experimentale (n=5)	112
Tabelul 23. Rezultatele dozării prin HPLC a spironolactonei și a orotatului de potasiu: ariile picurilor cromatografice și conținutul (g) pentru trei serii experimentale (n=5)	114
Tabelul 24. Rezultatele studiului de stabilitate a SA din pulbere în condiții accelerate la 60 °C, 40 °C și în timp real la 25 °C	118
Tabelul 25. Mortalitatea și toxicitatea acută observate la șoareci la administrarea pulberii combinate „Kaliumcell”	123

LISTA FIGURILOR

Figura 1. Schema generală a studiului experimental efectuat	40
Figura 2. Spectrofotometrul UV-Vis Agilent 8453 (a) și Cromatograful de lichide de înaltă performanță Shimadzu LC-20 A (b).....	46
Figura 3. Spectrometrul FTIR Perkin Elmer Spectrum Two	47
Figura 4. Calorimetrul DSC Mettler Toledo 822.....	50
Figura 5. Spectrometrul Agilent Technologies 5100 ICP-OES (a) și Spectrometrul AAS-1 Carl Zeiss (b)	52
Figura 6. Aparatul de tasare ERWEKA SVM 221 (a) și Pâlnia vibratorie VP-12A (b)	56
Figura 7. Distribuția procentuală a sărurilor de potasiu utilizate în tratamentul hipopotasemiei în Republica Moldova, %	61
Figura 8. Spectrele FTIR ale SA individuale și ale amestecurilor binare mecanice 1:1 (m/m) ale AspK cu AspMg (a) și cu OrK (b)	64
Figura 9. Spectrele FTIR ale SA individuale și ale amestecurilor binare mecanice 1:1 (m/m) ale AspMg cu OrK (a) și cu Spir (b)	65
Figura 10. Spectrele FTIR ale SA individuale și ale amestecurilor binare mecanice 1:1 (m/m) ale Spir cu AspK (a) și cu OrK (b).....	65
Figura 11. Spectrele FTIR ale amestecurilor binare 1:1 (m/m) ale celulozei microcristaline cu AspK (a), AspMg (b), OrK (c) și Spir (d)	66
Figura 12. Spectrele FTIR ale amestecurilor binare 1:1 (m/m) ale acidului stearic cu AspK (a), AspMg (b), OrK (c) și Spir (d).....	67
Figura 13. Spectrele FTIR ale amestecurilor binare 1:1 (m/m) ale aromatizantului de lămâie (limonen) cu AspK (a), AspMg (b), OrK (c) și Spir (d).....	68
Figura 14. Termogramele DSC ale SA individuale și ale amestecurilor binare 1:1 (m/m): a) AspK, AspMg și AspK-AspMg; b) AspK, OrK și AspK-OrK; c) AspK, Spir și AspK-Spir; d) AspMg, OrK și AspMg-OrK; e) AspMg, Spir și AspMg-Spir; f) OrK, Spir și OrK-Spir	69
Figura 15. Termogramele DSC ale MgStear (1), lactozei (2) și MCC (3)	70
Figura 16. Termogramele DSC ale substanțelor individuale pure și ale amestecurilor binare ale AspK cu MCC (a) și cu MgStear (b)	71
Figura 17. Termogramele DSC ale substanțelor individuale pure și ale amestecurilor binare ale OrK cu MCC (a) și cu MgStear (b)	71
Figura 18. Termogramele DSC ale substanțelor individuale pure și ale amestecurilor binare ale Spir cu MCC (a) și cu MgStear (b)	72
Figura 19. Cinetica dizolvării Spir (a), OrK (b), AspK și Mg (c) din pulberile în mediu acid.	78
Figura 20. Influența factorilor de formulare asupra indicelui Carr (a) și a raportului Hausner (b) și suprafețele de răspuns ale OrK și Spir	81
Figura 21. Influența factorilor de formulare asupra indicelui constantelor de dizolvare ale OrK (a) și Spir (b).....	81
Figura 22. Diagrame radiale SeDeM pentru formulările experimentale	84
Figura 23. Spectrele de absorbție ale substanțelor active din forma farmaceutică, utilizate în identificare prin metoda spectrofotometrică UV-Vis: a și d- orotat de potasiu și standard în hidroxid de sodiu 0,1M R; b și e -spironolactonă și standard în metanol (R); c și f- ion aspartat și standard în apă în urma reacției cu ninhidrină (R) 10g/L în metanol (R).....	90

Figura 24. Cromatogramele soluțiilor-standard și ale soluțiilor-proba din forma farmaceutică, utilizate în identificare prin metoda HPLC cu detector UV: a - spironolactonă standard; b - orotat de potasiu standard; c - spironolactonă și d - orotat de potasiu din forma farmaceutică	91
Figura 25. Cromatogramele soluțiilor-standard și ale soluțiilor-proba din forma farmaceutică, utilizate în identificare prin metoda HPLC cu detector fluorimetric: a - aspartat de potasiu și aspartat de magneziu standard; b - aspartat de potasiu și aspartat de magneziu din forma farmaceutică.	92
Figura 26. Cromatograma CSS soluțiilor: I- <i>Soluția</i> a, II- <i>Soluția</i> b, III- <i>Soluția</i> c, IV- <i>Soluția</i> e, V- <i>Soluția</i> d.....	93
Figura 27. Cromatogramele soluției-probă (a), soluției-standard de Spir (b), soluției-standard OrK (c) și soluției-placebo (d) la 240 nm și 279 nm.	94
Figura 28. Liniaritate pentru a câte trei serii experimentale: a - curbele de calibrare și b - spectrele UV ale soluțiilor-standard orotat de potasiu la diferite niveluri de concentrație (5-50 µg/mL)	96
Figura 29. Spectrele de absorbție în ultraviolet ale soluției-proba orotat de potasiu (a) și ale soluției-placebo (b)	97
Figura 30. Liniaritate pentru a câte trei serii experimentale: curbele de calibrare (a) și spectrele UV ale soluțiilor-standard spironolactonă la diferite niveluri de concentrație (5-30 µg/mL) (b)	99
Figura 31. Spectrele de absorbție în ultraviolet ale soluției-proba Spir (a) și ale soluției-placebo (b)	100
Figura 32. Cromatogramele înregistrate pentru soluțiile-probă Spir (a) și OrK (c), soluțiile-standard Spir (b) și OrK (d).....	103
Figura 33. Curbele de calibrare ale soluțiilor-standard pentru OrK (a) și Spir (b) la diferite niveluri de concentrație (10-150 µg/mL) prin HPLC	104
Figura 34. Cromatogramele înregistrate pentru soluțiile-probă pentru Spir (a) și OrK (c) și soluția-placebo la 240 nm (b) și 279 nm (d).....	106
Figura 35. Curbele de calibrare obținute pentru soluțiile-standard de potasiu (a) și magneziu (b) prin metodele AES/AAS pentru 3 serii	109
Figura 36. Graficele modificărilor concentrațiilor orotatului de potasiu (a) și spironolactonei (b) sub acțiunea factorilor de stres	116
Figura 37. Graficele concentrațiilor substanțelor active (SA) în pulberea combinată în funcție de condițiile de stabilitate: 60 °C (a); 40 °C (b); 25 °C (c)	118
Figura 38. Rezultatele determinării concentrației potasiului seric în loturile experimentale	125
Figura 39. Evaluarea efectului de corectare a hipopotasemiei în raport cu Lotul II - hipopotasemia indusă (a) și lotul I - lotul control (b)	126
Figura 40. Activitatea antioxidantă a loturilor experimentale: activitatea catalazei (a), nivelul produselor proteice de oxidare avansată (b) și concentrația grupărilor tiolice libere (c)	127

INTRODUCERE

Potasiul reprezintă unul dintre principalii electroliți ai organismului uman și unul dintre cele mai abundente elemente minerale din corp. În mediul intern, acesta pătrunde sub formă de săruri care disociază complet în apă, generând cationul de potasiu K^+ . Datorită proprietăților sale electrolitice, potasiul are un rol esențial în conducerea impulsurilor electrice, în menținerea potențialului de membrană și în desfășurarea unor funcții celulare fundamentale.

Importanța potasiului pentru organismul uman a fost evidențiată în numeroase studii efectuate pe subiecți fără patologii asociate, care au evaluat consecințele aportului insuficient de potasiu. Rezultatele acestor cercetări arată că un aport adecvat sau crescut de potasiu contribuie la reducerea valorilor tensionale la adulți, fără efecte negative semnificative asupra colesterolului seric, echilibrului hormonal sau funcției renale. De asemenea, un nivel optim al potasiului în organism a fost asociat cu o reducere semnificativă a riscului de infarct miocardic. În consecință, asigurarea necesarului zilnic de potasiu trebuie realizată constant, fie prin alimentație, fie atunci când este necesar, prin administrarea de suplimente nutritive [40].

Deficitul de potasiu reprezintă o importanță clinică deosebită la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare, în special în contextul utilizării frecvente a tratamentului diuretic. Unele diuretice pot determina creșterea eliminării renale a potasiului și, în consecință, apariția hipopotasemiei, ce la rândul său, poate crește riscul de apariție a tulburărilor de ritm cardiac. Riscurile asociate cu hipopotasemia sunt mai pronunțate la pacienții cu boala coronariană, infarct miocardic în antecedente, hipertrofie ventriculară sau insuficiența cardiacă, ceea ce evidențiază importanța monitorizării și corectării în timp util a deficitului de potasiu [72].

Datele epidemiologice internaționale arată că bolile cardiovasculare continuă să constituie una dintre principalele cauze de mortalitate. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, în anul 2022, acestea au cauzat aproximativ 19,8 milioane de decese, ceea ce reprezintă circa 32% din totalul deceselor la nivel global. Dintre aceste decese, 85% au fost determinate de infarctul miocardic și de accidentul vascular cerebral [180]. Conform datelor, aproximativ 17% din maladiile cardiovasculare au drept origine hipopotasemia [72]. La nivelul Republicii Moldova, statisticile oficiale confirmă aceeași tendință, bolile cardiovasculare reprezentând o cauză majoră de deces în structura mortalității generale. În Republica Moldova, datele Biroului Național de Statistică confirmă, de asemenea, ponderea majoră a patologiei cardiovasculare în structura mortalității. Astfel, numărul deceselor cauzate de bolile aparatului circulator a constituit 20.993 în anul 2022, 19.511 în anul 2023 și 19.316 în anul 2024 [171].

Hipopotasemia reprezintă unul dintre cele mai frecvente dezechilibre electrolitice întâlnite în practica medicală. Aceasta se definește prin scăderea concentrației serice a potasiului sub limitele considerate normale, de regulă sub 3,5 mEq/L. Literatura de specialitate semnalează o frecvență

crescută a acestei tulburări, atât în rândul pacienților spitalizați, cât și în rândul celor tratați ambulatoriu, ceea ce subliniază importanța depistării și corectării sale în timp util [21]. Din punct de vedere clinic, hipopotasemia poate fi clasificată în funcție de severitate. Forma ușoară corespunde, în general, unor valori ale potasiului cuprinse între 3,1 și 3,5 mEq/L și poate fi corectată printr-un regim alimentar adecvat, bogat în potasiu. În formele moderate, cu valori între 2,5 și 3 mEq/L, precum și în formele severe, în care concentrația scade sub 2,5 mEq/L, este necesară instituirea tratamentului medicamentos. Această clasificare are o valoare practică deosebită, deoarece permite adaptarea conduitei terapeutice în funcție de severitatea dezechilibrului electrolitic [40].

Riscurile asociate hipopotasemiei sunt considerate mai mari la pacienții cu antecedente cardiovasculare, cum ar fi boala coronariană, infarctul miocardic, hipertrofia ventriculară stângă sau insuficiența cardiacă congestivă. La acești pacienți, chiar și valorile aflate la limita inferioară a normalului pot favoriza apariția aritmiilor, a bradicardiilor sau chiar a colapsului cardiovascular [72].

Un factor frecvent implicat în apariția hipopotasemiei este tratamentul diuretic. Se estimează că incidența hipopotasemiei în cursul terapiei cu diuretice poate atinge valori ridicate. Totodată, hipopotasemia poate fi întâlnită și la pacienții cu hipertensiune arterială esențială, chiar în absența administrării de diuretice. Dificultatea majoră constă în faptul că manifestările clinice sunt adesea nespecifice. Slăbiciunea musculară, oboseala, crampele și diminuarea reflexelor sunt simptome relativ comune și pot fi ușor trecute cu vederea. În aceste condiții, diagnosticul poate fi întârziat, iar lipsa tratamentului adecvat poate avea consecințe grave pentru pacient [71].

Aportul alimentar de potasiu joacă, prin urmare, un rol esențial în menținerea homeostaziei. În mod obișnuit, aportul zilnic provenit din alimentație acoperă necesarul fiziologic al organismului, iar absorbția potasiului are loc, în principiu, la nivelul intestinului subțire, predominant prin difuzie pasivă. Din perspectiva nutrițională și clinică, menținerea unui aport adecvat de potasiu trebuie privită nu doar ca o condiție a echilibrului electrolitic, ci și ca un element important în prevenirea complicațiilor cardiovasculare [1].

Astfel, cele prezentate mai sus evidențiază rolul esențial al potasiului pentru organism și importanța menținerii echilibrului acestuia, argumentând necesitatea realizării cercetărilor cu privire la elaborarea noilor formulări cu conținut de potasiu, destinate corectării hipopotasemiei, și la determinarea modalităților de analiză a potasiului în medicamente, cât și în organism pentru a cunoaște și a corecta stările lui de dezechilibru.

Acest studiu a fost realizat pornind de la necesitatea dezvoltării unui produs farmaceutic combinat pentru corectarea hipopotasemiei. În pofida disponibilității preparatelor cu conținut de potasiu și magneziu, diversitatea mecanismelor implicate în apariția și menținerea acestui dezechilibru electrolitic justifică cercetarea unor formulări orientate atât spre suplimentarea aportului de potasiu, cât și spre limitarea pierderilor acestuia. În acest context, prezintă interes asocierea, într-o formă

farmaceutică combinată, a unor compuși de potasiu și magneziu cu mecanisme complementare și a unui diuretic potasiu-economisitor. Elaborarea unei asemenea combinații necesită fundamentarea compatibilității componentelor, selectarea rațională a compoziției și a tehnologiei de preparare, dezvoltarea și validarea metodelor de analiză și standardizare, evaluarea stabilității și investigarea preclinică a produsului obținut. Acest studiu a fost efectuat pentru a elucida premisele și necesitățile de elaborare și analiză a unui produs farmaceutic combinat inovator cu conținut de aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă, destinat pentru tratamentul hipopotasemiei. Se cunoaște faptul că deseori metodele de analiză utilizate pentru componente individuale nu pot fi folosite sau nu sunt relevante pentru combinații. De aceea, este extrem de important ca fiecare metodă să fie cercetată sub aspectul posibilității utilizării acesteia pentru analiza compușilor în amestec.

Pentru determinarea toxicității acute au fost efectuate studiile preclinice, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu”, conform procesului-verbal nr. 57 din 12.04.2018.

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

Obiectivele cercetării:

1. evaluarea pieței medicamentelor și suplimentelor alimentare cu conținut de potasiu în Republica Moldova, folosite pentru utilizare în hipopotasemie;
2. realizarea studiilor de preformulare, formulare și evaluare biofarmaceutică a pulberii cu aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă, în vederea argumentării formulării acesteia sub formă de pulbere dozată;
3. elaborarea tehnologiei de fabricare a pulberii dozate în sachete, în serii mici, în condiții de laborator;
4. elaborarea și validarea metodelor de analiză și standardizare pentru pulberea cu aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă;
5. efectuarea studiilor de stabilitate pentru pulberea elaborată cu aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă pentru determinarea termenului de valabilitate;
6. standardizarea și elaborarea documentelor analitice de normare pentru pulberea dozată cu aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă;
7. realizarea studiilor preclinice în vederea determinării clasei de toxicitate acută, evaluării efectului de corecție a hipopotasemiei și determinarea capacității antioxidante a pulberii combinate elaborate.

Ipoteza de cercetare

Cercetările au pornit de la ipoteza că asocierea compușilor de potasiu cu un diuretic potasiu-economisitor, în doze fixe și echilibrate, poate exercita o acțiune polivalentă în corectarea hipopotasemiei, prin asigurarea aportului de potasiu, atât la nivel plasmatic, cât și intracelular. Se

presupune că această combinație poate contribui la o abordare complexă a corectării hipopotasemiei, orientată simultan spre corectarea factorilor care determină pierderile de potasiu, de origine renală sau extrarenală, precum și spre ameliorarea tulburărilor metabolice care favorizează redistribuirea intracelulară a potasiului. Totodată, se admite că ionii de magneziu și potasiu din componența preparatului participă activ la procesele metabolice celulare, iar acidul aspartic facilitează pătrunderea lor în celule, exercitând un rol de transportor celular. În consecință, această combinație de substanțe active ar putea asigura un tratament adecvat, fundamentat patogenetic al hipopotasemiei.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare

Cercetarea s-a bazat pe principii moderne, care au inclus evaluarea compatibilității și a stabilității principiilor active: aspartat de potasiu (AspK), aspartat de magneziu (AspMg), orotat de potasiu (OrK) și spironolactonă (Spir) în amestec mecanic, care a fost realizată prin metodele de calorimetrie diferențială cu scanare (DSC), spectroscopie în infraroșu cu transformare Fourier (FTIR) și cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC). În procesul de formulare au fost utilizate substanțe auxiliare, acceptate din punct de vedere farmaceutic, conform specificațiilor de calitate, prevăzute de Ph.Eur.10th Edition, care asigură proprietăți tehnologice și biofarmaceutice corespunzătoare formei farmaceutice. În studiile de preformulare, formulare, optimizare, analiză și standardizare au fost aplicate metode moderne tehnologice, chimice și fizico-chimice: tehnici de design factorial și analiza suprafețelor de răspuns, metode cromatografice pe strat subțire (CSS ori TLC: Thin-Layer Chromatography), HPLC, spectrofotometrie UV-Vis, spectroscopie FTIR, spectrometrie de emisie atomică (AES) și spectrometrie de absorbție atomică (AAS) și DSC. Procesul de elaborare a compoziției pulberii s-a desfășurat în conformitate cu recomandările ghidurilor ICH și cu principiile Bunelor Practici de Laborator (GLP), Bunelor Practici de Fabricație (GMP). Păstrarea, sistematizarea și prelucrarea datelor experimentale, efectuarea calculelor statistice și matematice, precum și reprezentarea grafică a rezultatelor experimentale au fost realizate cu ajutorul programelor MS Excel 2010, OriginLab 8.0, SPSS Statistics 27.

Datele experimentale au fost supuse analizei statistice descriptive (SPSS Statistics 27), fiind determinați următorii parametri: media, intervalul de încredere de 95% (CI 95%), mediana (Me), abaterea standard (SD), abaterea standard relativă (RSD,%), intervalul intercuartilic (IQR), precum și valorile minime ($X_{\min}$) și maxime ($X_{\max}$). Normalitatea distribuției datelor a fost evaluată prin aplicarea testului Shapiro-Wilk și omogenitatea datelor obținute a fost verificată prin testul Levene. Pentru ambele teste, valori ale probabilității ($p \geq 0,05$) au fost considerate ca indicând respectarea ipotezelor de normalitate a distribuției și omogenitate a varianțelor. Pentru aprecierea semnificației statistice a diferențelor dintre grupuri au fost utilizate testele One-way ANOVA (parametric) pentru datele cu $p \geq 0,05$ și Kruskal-Wallis (nonparametric) pentru datele cu $p \leq 0,05$. În calitate de suport metodologic

al studiului, au servit principiile generale și metodologia cercetării farmaceutice (Drug Development și Drug Design).

Noutatea și originalitatea științifică a lucrării

Noutatea și originalitatea științifică a lucrării constă în fundamentarea și elaborarea unei combinații medicamentoase noi, cu doze fixe, sub formă de pulbere orală, condiționată în sachete, destinată profilaxiei și tratamentului hipopotasemiei. Produsul farmaceutic propus are un caracter inovator prin asocierea aspartatului de potasiu, aspartatului de magneziu, orotatului de potasiu și a spironolactonei, combinație concepută pentru a asigura o activitate terapeutică complexă datorită diferitelor mecanisme de acțiune complementare și pentru a asigura accesibilitate terapeutică sporită, implicare directă în procesele metabolice dereglate, cu potențial de corectare eficientă a dezechilibrului electrolitic.

Originalitatea cercetării rezidă și în faptul că, în premieră, a fost studiată compatibilitatea substanțelor active (aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă) între ele și cu diverși excipienți, în vederea formulării unei compoziții stabile și eficiente. De asemenea, au fost elaborate și validate metode de analiză pentru determinarea aspartatului de potasiu, aspartatului de magneziu, orotatului de potasiu și spironolactonei în combinație. Totodată, au fost efectuate studii preclinice de eficacitate și inofensivitate farmacologică pentru produsul farmaceutic elaborat, ceea ce conferă lucrării un caracter aplicativ și inovator pronunțat.

Semnificația teoretică a lucrării

Lucrarea aduce o contribuție teoretică semnificativă în domeniul farmaceutic, prin elaborarea unui produs combinat destinat tratamentului hipopotasemiei. Prin studii aprofundate asupra interacțiunilor substanțelor active și a mecanismelor fiziologice ale potasiului în organism, sunt completate datele teoretice asupra modului în care aceste substanțe luate în combinație influențează procesele metabolice. Lucrarea propune o nouă formă farmaceutică sub formă de pulbere dozată combinată, pentru care s-a efectuat studiul disponibilității farmaceutice *in vitro* a substanțelor active. De asemenea, prin elaborarea și validarea metodelor de analiză moderne, cum ar fi HPLC, spectrofotometrie UV-Vis, spectroscopie FTIR, DSC și AAS/AES, utilizate pentru evaluarea compatibilității, stabilității și analizei SA, se va îmbogăți arsenalul de cunoștințe teoretice în domeniul asigurării calității medicamentelor combinate.

Valoarea aplicativă a lucrării

Lucrarea are o valoare aplicativă semnificativă prin dezvoltarea unui produs medicamentos combinat nou, sub formă de pulbere orală, destinat pentru corecția hipopotasemiei. Produsul inovativ propus presupune o acțiune polivalentă, combinând substanțe active precum aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă, pentru a asigura o corecție eficientă și rapidă al dezechilibrului de potasiu. Acest produs, pentru care au fost efectuate toate cercetările farmaceutice, și o parte din studiile farmacologice, va trece la etapa de cercetări farmacologice preclinice avansate,

deschizând calea pentru continuarea cercetărilor clinice, cointeresarea potențialilor parteneri din industria farmaceutică pentru producerea comercială și plasarea pe piața farmaceutică. Acest medicament inovator poate contribui semnificativ la îmbunătățirea tratamentului hipopotasemiei, având un impact pozitiv asupra sănătății publice.

Problema științifică importantă soluționată

Lucrarea abordează o problemă științifică importantă legată de corecția hipopotasemiei, o afecțiune comună, dar adesea subdiagnosticată și netratată corespunzător, care poate duce la complicații grave, cum ar fi aritmii cardiace, insuficiență renală sau chiar moarte subită. Hipopotasemia este frecvent întâlnită în diverse patologii, inclusiv afecțiuni cardiovasculare și renale, iar tratamentele existente sunt adesea insuficiente sau însoțite de efecte secundare semnificative.

Problema științifică soluționată de această lucrare constă în elaborarea unui medicament combinat inovativ sub formă de pulbere dozată, care combină principii active precum aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă, destinat corectării eficiente și rapide a hipopotasemiei. Evaluarea compatibilității principiilor active și a stabilității, optimizarea compoziției și tehnologiei, validarea metodelor de analiză și demonstrarea experimentală preliminară a inofensivității și efectului de corectare a hipopotasemiei, vor contribui la îmbunătățirea siguranței și a eficacității. Astfel, prin dezvoltarea unei forme farmaceutice inovative și eficiente, se rezolvă o lacună importantă în tratamentele disponibile, iar rezultatele obținute creează premisele științifice și tehnologice pentru continuarea dezvoltării preclinice a produsului medicamentos elaborat.

Implementarea rezultatelor științifice

Rezultatele cercetării au fost valorificate prin elaborarea documentației tehnico-analitice și metodologice necesare standardizării producerii și promovării produsului farmaceutic combinat tetracomponent „Kaliumcell”. În acest sens, a fost elaborată Monografia farmacopeică care reglementează calitatea produsului combinat „Kaliumcell”, reprezentând o combinație de substanțe active - aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă, împreună cu excipienții corespunzători (celuloză microcristalină, acid stearic și aromatizant), sub formă de pulbere pentru administrare orală, destinată utilizării ca preparat medicamentos de uz intern.

Totodată, a fost elaborat Regulamentul tehnologic care reglementează procesul de producere a pulberii combinate tetracomponente „Kaliumcell” pentru administrarea perorală în sachete, asigurând baza tehnologică pentru fabricarea produsului în condiții reproductibile și conform cerințelor de calitate. Valoarea aplicativă și caracterul inovator al rezultatelor obținute au fost confirmate prin cinci certificate de inovator, dintre care două în calitate de prim autor, pentru soluțiile cu titlul „Aplicarea metodologiei de determinare a compatibilității componentelor în forme farmaceutice solide combinate prin metoda spectroscopiei în infraroșu cu transformare Fourier (FTIR)” și „Prepararea pulberii combinate cu conținut de aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și

spironolactonă”, precum și prin alte 3 certificate de inovator obținute prin colaborare.

De asemenea, rezultatele cercetării au fost implementate în curriculumul universitar, fiind valorificate în procesul didactic în vederea consolidării componentelor aplicative și științifice ale învățământului farmaceutic, în special în domeniile tehnologiei farmaceutice, analizei medicamentului și standardizării produselor medicamentoase.

Rezultatele cercetării au fost implementate practic la compania farmaceutică SC „Balkan Pharmaceuticals” SRL, demonstrând aplicabilitatea industrială a produsului medicamentos combinat elaborat și posibilitatea integrării acestuia în procesul farmaceutic de producere. Implementarea obținută confirmă valoarea practică, caracterul inovator și perspectivele reale pentru transferul tehnologic al medicamentului dezvoltat. Totodată, rezultatele obținute evidențiază importanța cercetării pentru dezvoltarea unor produse medicamentoase moderne destinate corectării hipopotasemiei, cu potențial de extindere și utilizare în practica farmaceutică și medicală.

Aprobarea rezultatelor

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

1. MEDICAMENTE COMBinate CU CONȚINUT DE POTASIU: PARTICULARITĂȚI DE UTILIZARE ȘI DE ANALIZĂ

1.1. Deficiența de potasiu și metode de cercetare

1.1.1. Rolul potasiului în echilibrul electrolitic. Fiziologia și patologia hipopotasemiei

Potasiul (K^+) este un macroelement indispensabil pentru organismul uman. După calciu și fosfor, el se numără printre cele mai importante minerale esențiale și reprezintă principalul cation al compartimentului intracelular. Concentrația sa în interiorul celulei este de aproximativ 30 de ori mai mare decât în mediul extracelular, ceea ce determină formarea unui gradient transmembranar menținut prin activitatea pompei sodiu-potasiu (Na^+/K^+ -ATPaza). Acest mecanism este esențial pentru transmiterea impulsurilor nervoase, contracția musculaturii scheletice și cardiace, precum și pentru funcționarea normală a rinichilor. Împreună cu sodiul, potasiul contribuie la reglarea echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic în sânge și țesuturi. În plus, participă activ la reacțiile biochimice intracelulare, la metabolismul energetic și la sinteza proteinelor din aminoacizi. Totodată, este implicat în metabolismul glucidic, favorizând transformarea glucozei în glicogen, formă de rezervă energetică depozitată în special în ficat. Importanța sa se extinde și asupra creșterii și dezvoltării normale a musculaturii, eliminării dioxidului de carbon la nivel pulmonar, reabsorbției calciului în rinichi și menținerii funcției excretorii renale [4, 33, 62, 65, 115].

Potasiul pătrunde sub forma de săruri, unde disociază complet în apă formând cationul de potasiu K^+ , un electrolit puternic, care conduce ușor electricitatea, proces important pentru realizarea funcțiilor sale la nivel celular. Cantitatea totală de potasiu corporal la adulți este estimată la 45-50 mmol/kg greutate corporală (1 mmol=1 mEq sau 39,1 mg de potasiu). Aproximativ 98% (3430 mmol) din potasiul total al corpului este stocat în spațiul intracelular (mușchi, oase, ficat și eritrocite) și doar 2% (70 mmol) din potasiul total al corpului circulă în spațiul extracelular, inclusiv spațiul interstițial (75%, 52.5 mmol) și plasmă (25%, 17.5 mmol). Homeostazia potasiului este strâns legată de concentrațiile serice ale acestuia (norma este de 3,5 până la 5,5 mmol/L, ceea ce este echivalent cu 137-215 mg/L) și excreția prin rinichi (norma este de 20-30 mmol/L). La persoanele sănătoase, cu funcție renală normală, nivelurile semnificativ ridicate sau scăzute de potasiu sunt rare [51, 66].

La nivel celular, potasiul are un rol esențial în menținerea excitabilității membranei. Fluxul continuu de sodiu și potasiu prin membrana celulară generează diferența de potențial necesară conducerii impulsurilor nervoase. Acest gradient electric este indispensabil și pentru contracția musculară, inclusiv pentru activitatea miocardului, contribuind la reglarea ritmului cardiac. De asemenea, pompa Na^+/K^+ are un rol important în prevenirea tumefierii celulelor și în menținerea volumului lor normal [60, 139].

Numeroase tipuri de canale de potasiu sunt considerate ținte terapeutice în tratamentul unor afecțiuni neurologice și sistemice, cum sunt bolile Parkinson, Alzheimer, ischemia cerebrală sau medulară și sepsisul. În același timp, anumite canale de potasiu sunt asociate cu efecte benefice în anestezie, cardioprotecție și neuroprotecție [60,72,125].

Menținerea tensiunii arteriale în limite fiziologice reprezintă una dintre funcțiile importante asociate homeostaziei potasiului. Numeroase date epidemiologice și clinice demonstrează relația dintre aportul de potasiu și riscul de dezvoltare a hipertensiunii arteriale. Hipertensiunea arterială constituie unul dintre principalii factori de risc pentru boala coronariană și accidentul vascular cerebral. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, în anul 2022 acestea au cauzat aproximativ 19,8 milioane de decese, ceea ce reprezintă circa 32% din totalul deceselor la nivel global [180]. Conform datelor, aproximativ 17% din maladiile cardiovasculare au drept origine hipopotasemia [72]. La nivel cardiovascular, ionul de potasiu activează enzime citoplasmice, contribuie la normalizarea presiunii osmotice celulare, reduce frecvența cardiacă și diminuează conductibilitatea, automatismul și excitabilitatea fibrelor miocardice. Prin aceste mecanisme, potasiul participă la menținerea unei tensiuni arteriale normale și la susținerea funcției cardiace. Datele din literatura de specialitate arată că un aport insuficient de potasiu este asociat cu un risc crescut de hipertensiune arterială, mai ales atunci când se asociază cu un consum ridicat de sodiu. În schimb, un aport adecvat sau crescut de potasiu favorizează scăderea tensiunii arteriale prin vasodilatație și prin stimularea excreției urinare a sodiului, ceea ce reduce volumul plasmatic. În cazul pacienților cu afecțiuni cardiovasculare cronice, echilibrul potasiului nu este întotdeauna evaluat și monitorizat suficient, în parte din cauza dificultății aprecierii exacte a statusului potasic, care necesită, fie analize repetate de sânge, fie evaluarea excreției urinare [53, 76]. Din acest motiv, hipopotasemia rămâne o cauză frecventă și uneori insuficient recunoscută a hipertensiunii arteriale [65, 137, 158].

Hipopotasemia (hipokaliemia) este definită prin reducerea concentrației serice a potasiului sub nivelul fiziologic de referință. În funcție de valorile potasiului seric, deficitul poate fi clasificat ca forma ușoară, moderată sau severă. Forma ușoară este asociată cu concentrații cuprinse între 3,1 și 3,5 mEq/L și poate fi ameliorată prin creșterea aportului alimentar de potasiu. Valorile situate între 2,5 și 3,0 mEq/L caracterizează hipopotasemia moderată, în timp ce concentrațiile mai mici de 2,5 mEq/L sunt considerate caracteristice formelor severe [51, 155, 169]. La pacienții cu antecedente cardiace, precum boala coronariană, infarctul miocardic, hipertrofia ventriculară stângă sau insuficiența cardiacă congestivă, chiar și valori situate la limita inferioară a normalului pot favoriza apariția aritmiilor, bradicardiei și colapsului circulator [53, 72, 137, 155].

În formele ușoare, deficitul de potasiu poate evolua fără manifestări clinice evidente, în special la persoanele fără afecțiuni asociate. În aceste situații, simptomatologia poate fi atribuită

patologiei de bază și poate trece neobservată. Manifestările clinice ale hipopotasemiei afectează, în principal, sistemul muscular și cel cardiovascular. Pacientul hipopotasemic poate prezenta tulburări de ritm cardiac, precum bradicardie, extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară, acestea fiind des întâlnite la pacienții cu patologie cardiacă preexistentă. De asemenea, pot apărea constipații, astenii, slăbiciuni musculare, spasme și crampe. În formele severe, tabloul clinic poate progresa către pareze sau paralizie, cu afectarea musculaturii respiratorii, dispnee și chiar insuficiență respiratorie acută. Hipopotasemia severă se poate asocia și cu rabdomioliza, manifestată prin distrugerea fibrelor musculare, durere musculară și slăbiciune accentuată [71, 155].

La pacienții cu insuficiență cardiacă, hipopotasemia constituie o complicație frecventă asociată terapiei cu diuretice și activării neurohormonale. Scăderea concentrației serice a potasiului favorizează apariția aritmiilor ventriculare prin perturbarea funcției Na^+/K^+ -ATP-azei, inducerea supraîncărcării celulare cu Ca^{2+} și activarea căilor de semnalizare aritmogene, ceea ce poate crește riscul de moarte cardiacă subită. Manifestările severe mai pot include progresia miopatiei spre rabdomioliză și paralizia mușchilor respiratori, ce provoacă detresă respiratorie acută. Aceste simptome apar, în special, când nivelul potasiului este în jurul valorii de 2-2,5 mEq/L [51, 71, 85, 140, 155].

Etiologia hipopotasemiei este complexă și include aportul alimentar insuficient de potasiu [69]; tratamentul cu diuretice de ansă (furosemid, torasemid, acid etacrinic), diuretice tiazidice (hidroclorotiazida, butizida, metolazona), inhibitorii anhidrazei carbonice (acetazolamida) [112]; consumul excesiv de alimente cu conținut ridicat de sodiu, hipomagneziemia; diareea de lungă durată; voma; sindromul Cushing; hiperaldosteronism primar sau secundar; administrarea de glucocorticosteroizi în doze mari; sindromul Bartter (hipopotasemia idiopatică); sindromul Liddle; creșterea sintezei de catecolamine și alte condiții, ca administrarea de antibiotice și insulină. Astfel, lipsa unor metode eficiente de profilaxie a hipopotasemiei poate contribui la agravarea afecțiunilor și la creșterea riscului de complicații severe, ce pot avea consecințe letale [10, 41, 113, 140, 155].

Pe lângă strânsa legătura cu sistemul cardiovascular, potasiul mai are un rol de prevenire a formării calculilor renali. Litiaza renală este cel mai des întâlnită la persoanele în vârstă cuprinsă între 40 și 60 ani [126]. În mod normal, calculii conțin calciu sub forma de oxalați de calciu sau fosfați de calciu. Aportul scăzut de potasiu micșorează reabsorbția calciului la nivel renal cu creșterea eliminării lui și producerea de hipercalcemie cu depunerea calciului în rinichi și formarea calculilor [30, 126, 156].

S-au realizat experimente ce demonstrează existența unei relații inverse între aportul de potasiu și riscul formării calculilor renali. Studiile de cohortă arată că din 45 619 mii de bărbați în vârstă de 40-75 ani care nu prezintă în istoria medicală probleme cu calculii renali, cei care au

consumat potasiu în cantități mai mari 4 042 mg/zi în mediu au prezentat un risc cu 51% mai mic de formarea litiazei renale pe o perioadă de minim 4 ani, comparativ cu cei care au avut un aport mai scăzut de potasiu 2 895 mg/zi. Similar s-au efectuat studii experimentale pe femei - 90 000, în vârstă de 34-59 ani, fără probleme cu calculii renali. Femeile care au consumat mai mult de 4 099 mg potasiu pe zi au avut riscul scăzut cu 35% de a avea calculi renali pe o perioadă de 12 ani, comparativ cu cele care au avut un aport de mai puțin de 2 407 mg potasiu pe zi [30]. Pentru a reduce hiper calciuria, potasiul se administrează cel mai des sub forma sării de citrat. Astfel, studiile clinice efectuate pe 57 pacienți cu calculi renali (fie din cauza oxalatului sau fosfatului de calciu) demonstrează că administrarea de 30-60 mEq de citrat de potasiu (ce este egal cu 1 173-2 346 mg de potasiu) timp de 3 ani, reduce riscul apariției și volumul calculilor renali comparativ cu administrarea de placebo. Mecanismul încă este datorat ionului de citrat, care formează compusul complex cu calciu și îl elimină, însă studiile demonstrează totuși că un aport mai scăzut de potasiu prezintă un risc înalt de nefrolitiază [7].

Un alt rol important al potasiului este implicarea sa în menținerea integrității și sănătății țesutului osos. Acesta se regăsește inclusiv la nivel osteocitelor, unde susține funcționarea normală a acestora. S-a observat că, o alimentație bogată în fructe și legume, surse importante de potasiu, este asociată cu o densitate minerală osoasă mai bună. Totodată, s-a demonstrat că, consumul crescut de fructe și legume bogate în potasiu, măresc densitatea osoasă [33, 62].

Mecanismul de acțiune nu este încă stabilit, dar, se presupune că potasiul are un efect protector prin menținerea echilibrului acido-bazic [4, 65]. Alte studii clinice au demonstrat că, suplimentele cu potasiu cresc semnificativ mineralizarea și densitatea osoasă la coloana vertebrală și, totodată, microarhitectura osoasă comparativ cu placebo [30, 31, 33, 62].

Potasiul deține un rol important și în menținerea valorilor normale ale glicemiei în organism. În cazul diabetului zaharat de tip 2, potasiul este important pentru secreția insulinei în celulele pancreasului [47, 114]. Hipopotasemia, în acest caz, poate afecta secreția insulinei și toleranța glucozei [142]. Acest efect a fost observat, în special, la persoanele care administrează de mult timp diuretice (în special cele tiazidice) sau la persoanele cu hiperaldosteronism, dar nu este exclusă apariția efectului dat și pentru indivizii sănătoși [10, 20, 51, 112].

1.1.2. Tratamentul actual al hipopotasemiei

La pacienții cu hipopotasemie ușoară, precum și la cei cu hipopotasemie moderată, dar fără factori de risc cardiac, tratamentul poate fi efectuat în regim ambulatoriu, fără a fi necesară internarea. În formele ușoare, se recomandă adesea corecția deficitului K^+ prin creșterea aportului alimentar de potasiu, prin consumul unor produse bogate în acest element, precum caisele, fasolea, mazărea, prunele uscate, stafidele, cartofii copti, nucile, semințele de in, semințele de floarea-soarelui, semințele de dovleac, pătrunjelul și coacăza neagră. Se estimează că aproximativ 85-90%

din potasiul ingerat este absorbit din alimente [40, 82]. În fructe și legume, potasiul se găsește, în principal, sub formă de săruri fosfat, sulfat sau citrat, în timp ce clorura de potasiu se regăsește, în mod obișnuit, în suplimente alimentare și în preparate medicamentoase [69, 149, 150].

În numeroase cazuri, în special în formele ușoare, hipopotasemia poate fi asimptomatică și este depistată întâmplător prin teste de laborator, atunci când concentrația serică a potasiului scade sub limita inferioară a valorilor normale 3.5-5.5mmol/L. Diagnosticul poate fi susținut și de modificări electrocardiografice, precum scăderea amplitudinii și prelungirea undei P, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului ST, aplatizarea undei T și apariția undei U [51, 71, 72, 137].

Evaluarea nivelului de potasiu nu se face, în mod obișnuit, în practica clinică și este dificil de făcut, deoarece majoritatea potasiului din organism se află în interiorul celulelor. Totodată, la determinarea potasiului plasmatic, trebuie de avut în vedere faptul că pot apărea creșteri artificiale ale valorilor, cauzate fie de o tehnică necorespunzătoare de recoltare a sângelui, fie de hemoliza *in vitro* a probei. Au fost propuse și alte metode de apreciere a balanței potasiului, precum evaluarea retenției și a pierderilor nete, determinarea cantității totale sau schimbările de potasiu din organism, precum și analiza tisulară, inclusiv prin biopsie musculară, însă toate acestea prezintă anumite limitări [66, 165].

Determinarea potasiului urinar reprezintă una dintre cele mai utile investigații pentru elucidarea cauzei acestui dezechilibru. Aceasta poate fi realizată rapid dintr-o probă unică de urină, situație în care este deosebit de utilă aprecierea raportului potasiu/creatinină, a cărui valoare normală este în jur de 1,5. De asemenea, excreția urinară a potasiului poate fi evaluată și în urina colectată pe parcursul a 24 de ore, valorile normale fiind de 25-125 mEq/24 ore la adulți și de 10-60 mEq/24 ore la copii [71, 82, 153, 155, 156].

În situații de urgență (hipopotasemie severă $K^+ < 2,5$ mEq/L) tratamentul presupune administrarea intravenoasă a preparatelor de potasiu. În acest scop, se utilizează clorura de potasiu sau preparate pe bază de aspartat de potasiu, administrate lent, cu o viteză obișnuită de aproximativ 10 mEq/ora, care în cazuri speciale, poate fi crescută până la 40 mEq/oră, sub monitorizarea ECG continuă. Corecția deficitului de potasiu trebuie de realizat concomitent cu deficitul de magneziu, deoarece hipomagneziemia favorizează persistența pierderilor de potasiu și îngreunează normalizarea potasemiei. Din această perspectivă, utilizarea combinației de aspartat de potasiu și magneziu are o justificare terapeutică solidă, întrucât permite corecția concomitentă a celor două dezechilibre și contribuie la reducerea pierderilor electrolitice [117, 137, 149].

În formele ușoare de hipopotasemie (3,1-3,5 mEq/L), se poate recomanda o dietă bogată în potasiu, care include consumul crescut de K^+ . În urma studiului efectuat, s-a demonstrat că cantitatea de K^+ la administrarea produselor vegetale (câte 100 g) este: 1701 mg din caise uscate,

860 mg din prune uscate, 830 mg din stafide, 800 mg din semințe de dovleac, 750 mg din pătrunjel (verdeață), 710 mg din semințe de floarea-soarelui, 610 mg din cartof copt cu coajă, 450 mg din nuci grecești. Un conținut ridicat (400 mg) se atestă în florile de tei roșu [40, 43, 150, 158, 181].

Uneori acest aport alimentar suplimentar nu este suficient, de aceea se recomandă, ca și la tratamentul stărilor de hipopotasemie moderată, suplimentarea potasiului pe cale medicamentoasă prin administrarea preparatelor cu conținut de: aspartat de potasiu (Asparcam, Panangin), orotat de potasiu, clorură și hidrocarbonat de potasiu (Kalinor) [179].

În suplimentele alimentare, potasiul este adesea prezent sub formă orală de clorură de potasiu, care se cunoaște prin riscurile sale de complicații gastro-intestinale, cum ar fi ulcerarea, hemoragia, obstrucția și perforația, și poate duce chiar la necroză și cicatrici ulterioare. Conținutul elementar al K^+ este 370 mg, 524 mg și 787 mg într-un comprimat de clorură de potasiu de 0,7 g, 1 g, și respectiv, 1,5 g. Forma dozată cu eliberare prelungită pare a fi cea ideală, datorită posibilității reduse a unei concentrații locale ridicate de clorură de potasiu în apropierea mucoasei gastro-intestinale. Formele dozate cu eliberare prelungită ale clorurii de potasiu, au fost dezvoltate în structură matriceală sau sub forme de comprimate acoperite [179].

Utilizarea suplimentelor alimentare care conțin potasiu, nu contribuie în mod semnificativ la creșterea aportului total de potasiu în rândul adulților, conform studiilor efectuate în Statele Unite ale Americii, cel mai probabil deoarece majoritatea acestor produse furnizează cel mult 99 mg de potasiu per porție [118, 150]. Conform datelor NHANES 2013-2014, aproximativ 12% dintre copii și adulții cu vârsta de peste 2 ani, utilizează suplimente care conțin potasiu, însă, chiar și în rândul utilizatorilor, acestea adaugă în medie doar 87 mg la aportul zilnic total de potasiu [181].

Hipopotasemia apare foarte rar doar prin aportul alimentar insuficient, mai des, este o urmare a consumului de medicamente (*β 2-agoniștii adrenergici*: Albuterol, Formoterol, Terbutalină, Salmeterol; *xantine*: Teofilină, Cafeină; *blocante ale canalelor de calciu*: Verapamil, Nifedipină; *mineralocorticoizi și glucocorticoizi*: Hidrocortizonă, Fludrocortizonă, Dexametazonă; *anestezice locale și generale*: Tiopental de sodiu și Lidocaină; *laxative*: Fenolftaleină, Sorbitol, Lactuloză, Docusat de sodiu, Bisacodil; *antimicrobiene*: Nafcilin, Ampicilină, Penicilină, Bacitracină, Ceftriaxonă, Tetraciclină, Neomicină; *antimicotice*: Itraconazol, Fluconazol; *preparate asociate cu hipomagneziemie*: Amfotericină B, Cisplatină, Aminoglicozide; *antivirale*: Tenofovir, Ritonavir, Lamivudină, Stavudină, Adefovir, Tenofovir, Aciclovir; Insulina și Levotiroxina) sau ca o consecință a unor boli [10, 20, 41, 110, 137, 161].

Hipopotasemia indusă de medicamente este definită drept hipopotasemie iatrogenă, termen care desemnează o afecțiune produsă ca urmare a intervenției medicale sau a tratamentului administrat. De regulă, această formă de hipopotasemie rezultă din creșterea pierderilor de potasiu

prin tractul gastrointestinal și prin rinichi, dar și din redistribuirea potasiului între compartimentul extracelular și cel intracelular. Printre cele mai frecvente mecanisme implicate, se numără activarea Na^+/K^+ - ATP-azei, inhibarea canalelor de potasiu și stimularea schimbului Na^+/H^+ , procese care modifică distribuția potasiului între interiorul și exteriorul celulei și favorizează astfel apariția hipopotasemiei [155].

De aceea, tratamentul acestui dezechilibru trebuie să includă diferite strategii terapeutice: de a suplimenta aportul exogen de potasiu, de a utiliza diuretice economisitoare de potasiu și de a realiza un tratament etiologic al cauzei care a determinat hipopotasemia.

În suplimentele alimentare, potasiul este sub formă de citrat de potasiu cu conținut elementar de K^+ - 830 mg dintr-o sare de 2 g (comprimate), care se utilizează pentru tratarea acidozei tubulare renale cu pietre de calciu (nefroliția), pietre de oxalat de calciu de orice proveniență și nefroliția acidului uric (cu sau fără pietre de calciu) [7, 11, 126, 156].

Orotatul de potasiu cu conținutul elementar al K^+ de 100 mg într-o sare de 500 mg, are un efect general de stimulare asupra proceselor metabolice și se folosește ca un agent anabolic non-hormonal. Este un stimulator al sintezei acizilor nucleici implicați în sinteza proteinelor, îmbunătățește procesele de reparare și regenerare în țesuturi. Acidul orotic intensifică formarea albuminei în ficat (mai ales în condiții de hipoxie prelungită), crește apetitul și are proprietăți diuretice și regeneratoare. Îmbunătățește toleranța la glicozide cardiace [64].

Potasiul este prezentat sub formă orală de aspartat în combinație cu aspartat de magneziu, unde conținutul elementar K^+ variază între 36 mg, 57 mg și 72 mg dintr-o sare de 158 mg, 250 mg și 316 mg, respectiv. Există sub diferite denumiri comerciale și reprezintă o sursă de ioni de potasiu și magneziu, reglând procesele metabolice. Mecanismul de acțiune este legat de rolul aspartatului ca purtător al ionilor de magneziu și potasiu în spațiul intracelular și de participarea aspartatului la procesele metabolice. Este bine cunoscut faptul că, hipopotasemia este strâns legată de hipomagnezie (scăderea concentrației serice de magneziu sub 0,7 mmol/L) [117, 161].

Corecția hipopotasemiei trebuie să fie complexă și să includă atât măsuri dietetice, cât și tratament medicamentos. În primul rând, se recomandă prescrierea unei diete bogate în potasiu (3500-5100 mg/zi) și magneziu (400 mg/zi) pentru adulți. Pentru copiii cu vârsta de până la 1 an, aportul recomandat de potasiu este de 400-700 mg/zi, iar pentru copiii cu vârsta de până la 14 ani - 3000- 3500 mg/zi. În al doilea rând, aportul suplimentar din alimentație nu este, de regulă, suficient, motiv pentru care se recomandă și suplimentarea medicamentoasă cu preparate care conțin potasiu, similar abordării utilizate în hipopotasemia moderată [40, 158, 181].

Totodată, corecția hipopotasemiei este limitată dacă nu este identificată și înlăturată cauza pierderilor de potasiu. Când este posibil, se recomandă oprirea administrării diureticilor sau laxativelor ori înlocuirea diureticilor cu unele economisitoare de potasiu, precum spironolactona,

amilorid sau triamterenul, ce pot reduce aceste pierderi. În formele severe sau la pacienții cu factori de risc, este necesară internarea, monitorizarea ECG și administrarea intravenoasă a potasiului, deși tratamentul de substituție se face cel mai frecvent pe cale orală. De asemenea, unele medicamente, cum sunt furosemidul, insulina, gentamicina, teofilina și salbutamolul, pot favoriza hipopotasemia, dar necesită supraveghere la ajustarea tratamentului [10, 67, 112].

1.2. Utilizarea combinațiilor cu doze fixe în tratamentul hipopotasemiei

1.2.1. Progrese recente în dezvoltarea medicamentelor combinate cu conținut de potasiu

Pentru a reduce necesitatea administrării concomitente a mai multor medicamente în cadrul aceluiași tratament, au fost dezvoltate preparatele medicamentoase combinate cu doze fixe (fixed-dose combinations, FDC). Acestea conțin două sau mai multe substanțe active incluse într-o singură formă farmaceutică. La etapa de preformulare a FDC sunt realizate studii complexe privind compatibilitatea componentelor, fiind evaluate toate tipurile posibile de interacțiuni, atât între substanțele active, cât și între acestea și excipienți, pentru a preveni orice influență negativă asupra calității preparatului și, implicit, asupra eficacității sale terapeutice [5, 51, 70].

Medicamentele combinate sunt utilizate încă din cele mai vechi timpuri pentru tratamentul diferitelor afecțiuni. În prezent, preparatele moderne, dezvoltate pe baza principiilor farmacologiei clinice, sunt folosite pe scară largă în numeroase domenii ale medicinei, inclusiv în tratamentul bolilor cardiovasculare, infecției cu HIV, hepatitei C, tuberculozei, diabetului zaharat și bolii pulmonare obstructive cronice. Totodată, aceste medicamente sunt utilizate și în scop profilactic, de exemplu sub forma vaccinurilor multivalente, precum și în alte situații clinice, cum este cazul contraceptivelor combinate destinate prevenirii sarcinii [5, 50, 70, 128, 145].

Potrivit unor estimări ale pieței farmaceutice, realizarea medicamentelor combinate cu doze fixe reprezintă între 45%, și 60% la nivel mondial. Începând cu anii 1950-1960, preparatele combinate care asociază substanțe active cu mecanisme diferite de acțiune au devenit o direcție importantă în terapia pacienților cu hipertensiune arterială [63, 144, 153, 160]. Interesul pentru preparatele combinate se explică prin avantajul lor față de medicamentele monocomponente, și anume o eficacitate sporită, instalarea mai rapidă a efectului terapeutic, un profil de siguranță și tolerabilitate mai bună, ca urmare a utilizării unor doze mai mici ale componentelor asociate, precum și prin ușurința administrării, exprimată prin reducerea numărului de comprimate și simplificarea schemei de tratament. În anumite cazuri, utilizarea unui preparat combinat poate reduce frecvența reacțiilor adverse, determinate de una dintre componente și poate permite tratamentul concomitent al unor afecțiuni asociate, cu mecanisme patogenice diferite [51, 128, 163].

În prezent, preparatele combinate ocupă un loc tot mai important în practica medicală, reprezentând asocieri fixe ale două sau mai multor substanțe active într-o singură formă farmaceutică. Nici tratamentul hipopotasemiei nu face excepție, în schemele terapeutice, fiind utilizate produse precum Panangin, Asparcam, Anticârcel, Stop Cârcel și alte preparate similare [179]. Asocierea aspartatului de potasiu cu aspartatul de magneziu, permite corecția concomitentă a deficitului ambelor elemente, intervenind astfel asupra uneia dintre cele mai frecvente cauze ale hipopotasemiei. La pacienții cu antecedente cardiace, aflați sub tratament cronic cu diuretice tiazidice, înlocuirea acestora sau asocierea lor cu un diuretic economisitor de potasiu, precum spironolactona, poate contribui la reducerea pierderilor de potasiu. Totodată, potasiul este utilizat și sub formă de orotat de potasiu, sare a acidului orotic, apreciată pentru efectele sale metabolice și pentru rolul adjuvant în menținerea echilibrului electrolitic [20, 48, 64, 159, 161, 173].

În acest context, dezvoltarea unor noi preparate combinate, capabile să crească eficacitatea și accesibilitatea tratamentului, reprezintă o direcție actuală și promițătoare în managementul hipopotasemiei. Din această perspectivă, noul preparat combinat cu aspartat de potasiu și magneziu, spironolactonă și orotat de potasiu, aflat în curs de elaborare în cadrul CDM, poate prezenta utilitate atât în profilaxie, cât și în tratamentul etiologic al hipopotasemiei, printr-o abordare terapeutică mai complexă și mai eficientă [92, 94].

Produsul medicamentos combinat propus pentru acest studiu, cu conținut de aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă, este destinat tratamentului etiologic al hipopotasemiei. Asocierea acestor substanțe active poate contribui atât la corectarea deficitului de potasiu și magneziu, cât și la reducerea riscului complicațiilor cardiace, precum hipertensiunea arterială, tulburările de ritm și de conducere. Totodată, combinația urmărește corectarea cauzelor pierderilor de potasiu, renale sau extrarenale, precum și a tulburărilor metabolice care favorizează redistribuirea intracelulară a acestuia [106, 110].

Ca formă farmaceutică a fost aleasă pulberea pentru administrare orală în sachete, deoarece permite dizolvarea rapidă a substanțelor active și poate favoriza o absorbție mai bună comparativ cu unele forme solide. În plus, această formă este mai convenabilă pentru pacienții cu dificultăți de înghițire, permite ajustarea mai ușoară a dozelor și prezintă avantaje tehnologice și economice. Totuși, utilizarea pulberilor poate fi limitată de gustul neplăcut, sensibilitatea unor componente la umiditate și riscul administrării incorecte de către pacient [36, 107, 169].

1.2.2. Formulări farmaceutice și factori care influențează biodisponibilitatea potasiului

Atunci când este administrat pe cale orală, potasiul este absorbit în principal prin difuzie pasivă în intestinul subțire. Aproximativ 90% din potasiu este absorbit și menține concentrațiile atât în interiorul cât și exteriorul celulelor. Rinichii se pot adapta la aportul variabil de potasiu la

persoanele sănătoase și pot elimina prin urină cel puțin 5 mmol (aproximativ 195 mg) de potasiu pe zi, provenit din consumul alimentar [1, 39, 66].

Conform studiilor clinice avansate privind biodisponibilitatea diferitor săruri de potasiu și de magneziu, s-a depistat că sărurile organice de potasiu și magneziu au o biodisponibilitate mai mare decât sărurile anorganice. Astfel, alegerea corectă a sărurilor de potasiu duce la mărirea biodisponibilității, ce asigură scăderea dozei terapeutice, respectiv și efectelor secundare [28, 142, 161].

Diferite forme farmaceutice (comprimate, capsule, pulberi, soluții) influențează biodisponibilitatea în moduri distincte, de aceea, alegerea formei farmaceutice corespunzătoare substanțelor active, va asigura o cedare și biodisponibilitate optimă. Biodisponibilitatea se referă la proporția și viteza cu care un ingredient activ, dintr-o formă farmaceutică, este absorbit și ajunge în circuitul sanguin, unde poate avea efect terapeutic [36, 81, 169]. Pulberile, de exemplu, pot avea o biodisponibilitate mai mare decât a comprimatelor și a capsulelor, deoarece se dizolvă mai rapid și permit o absorbție mai eficientă. Evident, că formele injectabile au biodisponibilitatea de 99%, deoarece SA se introduce direct în sânge, evitând procesul de absorbție din tractul gastrointestinal, dar necesită administrarea sub supravegherea și monitorizarea ECG [80].

Dacă ne referim la formele farmaceutice perorale, este bine cunoscut faptul că biodisponibilitatea lor descrește în următoarea ordine: soluție, emulsie, suspensie, pulbere, capsulă, comprimat, comprimat acoperit, drajeu, forme cu cedare retard controlată [36, 80, 169].

Astfel, a fost aleasă forma farmaceutică - pulbere în sachete, pornind de la faptul că SA din pulbere se dizolvă mai ușor și mai rapid, ceea ce asigură un efect terapeutic rapid și puternic, datorită îmbunătățirii vitezei de dizolvare și absorbției în tractul gastrointestinal, în comparație cu formele solide, precum comprimatele sau capsulele; diversitatea compoziției (pulberile pot include substanțe anorganice și organice de origine vegetală și animală și, de asemenea, cantități mici de substanțe lichide și vâscoase); pulberea este mai convenabilă pentru pacienții cu dificultăți de înghițire (sunt o alternativă utilă pentru pacienții care au dificultăți în a înghiți comprimatele sau capsulele, cum ar fi copiii sau persoanele în vârstă); pulberea permite ajustarea ușoară a dozelor pentru copii sau pacienți cu necesități speciale individuale (insuficiența renală sau hepatică, etc.); pulberea are stabilitatea chimică mai bună decât unele forme lichide, și, prin urmare, pot fi mai ușor de păstrat, fără riscul de degradare prematură (multe antibiotice și injecții sunt fabricate ca pulbere pentru reconstituirea lor în forma farmaceutică respectivă), de aceea sunt utilizate pe scară largă în prepararea altor forme de dozare și sunt adesea adăugate în alte ingrediente pentru a fabrica unguente, paste, supozitoare și altele; pulberile pot fi preparate în granule pentru utilizarea ulterioară în producerea comprimatelor și/sau reconstituite în formă lichidă; poate fi mai puțin costisitoare de produs decât capsulele sau comprimatele cu eliberare prelungită [57, 95]. Totodată,

SA din pulbere nu suferă modificări pe parcursul procesului tehnologic de presare, comparativ cu comprimatele, drajeurile, ce determină alegerea anume a acestei forme farmaceutice, care asigură o biodisponibilitate mai ridicată a componentelor activi [36, 164].

Din altă parte, pulberile sunt mai sensibile la afecțiunea factorilor externi (apă, aer, lumină) decât materiile prime din care provin, datorită gradului ridicat de dispersie obținut pe parcursul pregătirii, ce poate influența asupra biodisponibilității. Acest fenomen neplăcut poate fi evitat prin folosirea corectă a ambalajului primar. Totodată, ca dezavantaje pentru această formă farmaceutică sunt: gustul neplăcut a medicamentelor; este greu de mestecat; este dificil de protejat; pulberile ce conțin substanțe higroscopice pot absorbi umiditate din aer; cristalohidrate (pot pierde parțial sau integral apa de cristalizare); delimitative (ce se topesc sau se dizolvă în mediu) sau materialele aromatice din descompunere pot absorbi dioxid de carbon din atmosferă; pot provoca iritații ale mucoaselor; timpul și cheltuielile necesare în pregătirea pulberilor uniforme uneori sunt mari; pacientul poate înțelege greșit metoda corectă de utilizare. Mai ales, poate fi o utilizare a pulberii neplăcută și neconfortabilă din cauza gustului foarte amar, mirosului puternic și culorii [6, 26].

Pulberea administrată peroral parcurge câteva etape cu viteză anumită dintre care deosebim: etapa farmaceutică (cedarea SA din forma farmaceutică, dizolvarea și difuziunea), farmacocinetică (absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea substanței active), și cea farmacodinamică (interacțiunea SA cu receptorii ce asigură un efect farmacoterapeutic dorit). Etapa farmaceutică este influențată atât de mediul de dizolvare, cât și de proprietățile fizico-chimice ale componentelor pulberii: starea fizică (pulbere amorfă sau cristalină), solubilitatea, dimensiunea particulelor, prezența formelor polimorfe. Astfel, sunt utilizate sărurile de potasiu ce asigură solubilitatea mărită și rapidă a lor, față de acizii liberi corespunzători. De asemenea, potasiul se găsește foarte frecvent sub forma unor compuși complecși cu magneziu ca L - aspartat de potasiu și magneziu. Aspartatul de potasiu este activ în forma de stereoizomer levogir, comparativ cu cel dextrogir, din acest motiv, de cele mai dese ori, în medicamente avem L - aspartatul de potasiu. Această afirmație este demonstrată de rezultatele studiilor clinice efectuate pe pacienții care administrau simultan furosemid și digoxină. Timp de 14 zile, li s-au introdus L - aspartat de K^+ și Mg^{2+} , D - aspartat de K^+ și Mg^{2+} și D, L - aspartat de K^+ și Mg^{2+} în doză de 100 mg/kg (i.v). În urma analizei sângelui prin metoda spectroscopiei de emisie atomică, s-a demonstrat că izomerul de L - aspartatul de K^+ și Mg^{2+} compensează mai mult deficiența acestor ioni în organism în comparație cu ceilalți stereoizomeri ai aspartatului [87,119, 120, 121, 149, 168].

Din altă parte, absorbția SA depinde de gradul de ionizare, deoarece forma neionizată (nepolară) este mai bine solubilă în lipide și se absoarbe mai ușor și mai rapid decât cea ionizată. Această dependență este reflectată în coeficientul de repartiție lipid/apă (lgP), ce caracterizează

solubilitatea formei neionizate (nepolare) a moleculei SA în lipide: cu cât mai mare este lgP, cu atât mai mare este solubilitatea SA în lipide și cu atât mai mare este procentul de SA absorbită. În cazul nostru, sărurile acizilor se regăsesc mai mult în formă neionizată la pH-ul scăzut, ce înseamnă că vor fi ușor absorbite în stomac [1, 36, 84].

Conform cercetărilor recente, a fost stabilit că, asupra biodisponibilității medicamentului influențează mai mulți factori dependenți de procesul tehnologic (forma farmaceutică și modul de administrare, tipul de substanțe auxiliare și cantitatea lor), de organism (barieră psihologică, factori fiziologici și patologici). Astfel, alegerea atât a SA, cât și excipienților este un proces complex și foarte important, care implică mai mulți factori, ce pot modifica biodisponibilitatea [17, 58].

Drept obiective de bază în dezvoltarea unor combinații de medicamente cu doze fixe, pot fi considerate concepte ca tratamentul a două boli înrudite, precum și tratamentul insuficient al unor categorii de pacienți cu doze optime de monoterapie.

1.2.3. Fundamentarea asocierii aspartatului de potasiu și magneziu cu orotat de potasiu și spironolactonă într-o pulbere combinată

Actualmente, există mai multe preparate care conțin o combinație de potasiu cu diferite substanțe active pentru a restabili potențialul de potasiu în celule. Ca exemple pot fi menționate Pananginul și Asparcamul cu conținut de aspartat de potasiu și aspartat de magneziu. Aceste medicamente sunt destinate atât terapiei de bază, dar și tratamentului suplimentar și profilaxiei în diverse afecțiuni cardiace cronice [34, 87, 170]. Este cunoscut faptul că, o mare parte din cazurile de hipopotasemie sunt iatrogene (apar ca urmare a medicației), de exemplu cu medicamente. Se cunoaște că incidența hipopotasemiei în timpul tratamentului cu diuretice, ajunge la 60% [137]. Hipopotasemia apare foarte rar doar prin aportul alimentar insuficient. Mai des este o urmare a consumului de medicamente-diuretice non-economisitoare de potasiu: diuretice tiazidice (Hidroclorotiazidă, Indapamidă) și cele anse (Furosemid, Torasemid); sau ca urmare a unor boli. Pentru rezolvarea problemei pierderii potasiului, se propune asocierea în combinație a potasiului și magneziului cu un diuretic, care evită acest efect secundar nedorit - spironolactona. Folosirea spironolactonei în tratamentul hipertensiunii arteriale este esențială, în special în caz de hipopotasemie, aceasta fiind asociată și cu medicația antihipertensivă, asigurând eficacitatea tratamentului. De aceea, medicația acestui dezechilibru trebuie să includă diferite strategii terapeutice: de a suplimenta aportul exogen de potasiu, de a utiliza diuretice economisitoare de potasiu și de a realiza un tratament etiologic al cauzei care a determinat hipopotasemia, ceea ce necesită utilizarea mai multor substanțe active concomitent pentru a asigura un efect farmacologic necesar [10, 20, 112, 117].

Suplimentarea potasiului este obligatorie la pacienții vulnerabili tratați cu preparatele ce provoacă hipopotasemia [20, 72].

Alegerea corectă a sării de potasiu, de asemenea, determină succesul terapiei hipopotasemiei. În acest aspect, adăugarea în combinație a orotatului de potasiu vine să rezolve și unele aspecte metabolice. Orotatul de potasiu este un agent anabolizant nesteroidian cu efect diuretic și de regenerare, fiind un element de bază în sinteza materialului genetic, fiind capabil de a spori sinteza proteinelor, stimulând componentele sistemului imunitar [64, 173].

În cadrul Centrului Științific al Medicamentului (în prezent CDM) au fost demarate cercetări privind elaborarea unui nou produs medicamentos combinat cu conținut de aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă, preconizat pentru utilizarea în hipopotasemie. A fost evaluată posibilitatea utilizării combinației de aspartat de potasiu și de magneziu în terapia de bază și în tratamentul suplimentar și profilactic al hipopotasemiei datorită compoziției sale, ce asigură un tratament adecvat cauzal, urmărindu-se două obiective: corecția factorilor care au generat pierderile de potasiu (renal sau extrarenal), și corecția tulburărilor metabolice, ce generează mișcarea potasiului intracelular - pentru aceasta se preconizează introducerea în combinație a orotatului de potasiu. Pentru rezolvarea problemei pierderii potasiului, este introdusă spironolactona - un diuretic ce economisește potasiul [94, 106].

În prezent pe piața farmaceutică a Republicii Moldova, lipsește un produs medicamentos combinat autohton, care asigură limitarea pierderilor K^+ -ului și suplinirea acestuia, dar și eliminarea cauzei, ce poate a și condus la acest dezechilibru [96].

1.3. Metode de cercetare și analiză a medicamentelor combinate cu potasiu

1.3.1. Tehnici analitice de compatibilitate fizico-chimică

Actualmente, administrarea simultană a mai multor medicamente de către pacienți, cu scopul de a gestiona diverse afecțiuni de sănătate, însă fără a lua în considerare interacțiunile dintre ele, reprezintă o situație bine cunoscută și larg răspândită (polipragmazia). Aceste interacțiuni între substanțele active pot fi de mai multe tipuri (fizico-chimice, farmacodinamice, farmacocinetice) și pot avea consecințe variate asupra eficacității și siguranței tratamentului. În majoritatea cazurilor, acestea determină inactivarea sau, în cel mai rău caz, formarea compușilor ce pot duce la complicații care necesită intervenții medicale urgente sau spitalizare. Identificarea și gestionarea acestor interacțiuni pot preveni astfel de situații, contribuind la un tratament mai sigur [37, 51, 63, 115, 116, 157].

La baza formulării unui medicament optim stă nu doar selectarea SA, menite să exercite efectul terapeutic dorit, dar și asocierea corectă a excipienților, ce vor contribui la asigurarea formei farmaceutice și la stabilitatea substanțelor active, protecția împotriva contaminării accidentale în timpul utilizării sau optimizarea cineticii de eliberare a SA, având, prin urmare, un impact major asupra biodisponibilității. Există exemple de influență a excipienților asupra

eficacității terapeutice. De exemplu, excipienți care conțin calciu, utilizați ca agenți de umplere și de comprimare (cum ar fi, fosfatul dibazic de calciu și carbonat de calciu), pot interacționa cu tetraciclinele prin formarea unor chelați insolubili și neabsorbabili, reducând astfel biodisponibilitatea și eficacitatea terapeutică a antibioticului, lactoza minimizează efectul izoniazidei, dar sporește efectul testosteronului și încetinește efectul barbitalului, Tween-80 îmbunătățește absorbția vitaminelor A, D, E. De aceea verificarea compatibilității atât între SA, cât și între SA și excipienți, este o etapă esențială în elaborarea medicamentului pentru a obține siguranța și eficacitatea efectului farmacoterapeutic dorit, a preveni apariția reacțiilor adverse, supra- sau sub-dozajul SA, a optimiza și ușura regimul de administrare a preparatelor pentru tratamentul farmacoterapeutic complex [8, 17, 130, 134].

Determinarea compatibilității între SA și SA - excipienți este o etapă esențială pentru a identifica și preveni potențialele interacțiuni (fizice sau chimice) care pot avea un impact nedorit asupra calității, siguranței și performanței medicamentului final. Pentru a efectua analizele, se aplică diferite metode instrumentale ca: spectroscopie FTIR, DSC, conform ICH Q8(R2) [15, 16, 18, 131, 132, 134].

Spectroscopia FTIR este o parte componentă a metodelor optice spectrale care studiază interacțiunea dintre razele infraroșii cu substanțele de analizat. Cel mai des se folosește regiunea spectrală de la 2,5 până la 20 μm ($4000\text{-}500\text{ cm}^{-1}$) [32].

Fiecare spectru infraroșu se caracterizează printr-o serie de benzi de absorbție, maxime ce se determină cu lungimea undei λ (sau numărul de undă maximă ν) și intensitatea de absorbție (sau maximele de transmisie). Folosirea spectrelor IR pentru determinarea structurii substanțelor se bazează pe benzile caracteristice de absorbție (benzile determinate de vibrațiile grupurilor funcționale sau legăturilor din molecule). Astfel de benzi de absorbție caracteristice au grupele -OH; -NH₂; -NO₂; -CO; -CN și etc [32, 89].

Moleculele iradiate cu razele IR absorb anumite cuante (la anumite lungimi de undă), în final rezultând maxime de absorbție. Spectrele de absorbție în domeniul IR reprezintă niște spectre de bandă și se numesc spectre de vibrație- rotație. Absorbția radiației IR are loc numai dacă vibrația moleculară determină o variație a momentului de dipol al moleculei [15, 18, 79, 86].

Pentru determinarea substanțelor prin metoda spectroscopiei IR se folosește un domeniu, numit domeniu de „amprentă digitală” cu valori cuprinse între $400\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$, așa cum amprenta digitală poate fi folosită la identificarea unei persoane, la fel și zona „fingerprint” poate fi utilizată pentru identificarea unei substanțe prin compararea cu spectrul IR al unui compus etalon, pentru detectarea interacțiunilor prin apariția noilor benzi de absorbție sau modificări ale benzilor existente, indicând formarea noilor compuși sau degradarea componentelor originale; pentru

monitorizarea stabilității în urma reacțiilor chimice care au loc în timpul stocării, cum ar fi oxidarea, reducerea sau hidroliza [89, 103, 109, 131].

Calorimetria diferențială cu scanare (DSC - *Differential Scanning Calorimetry*) este o tehnică termoanalitică, ce măsoară diferența de cantitate de căldură necesară pentru creșterea temperaturii unei probe și referințe (capacitatea termică sau fluxul termic) în funcție de temperatură, detectează și monitorizează, în funcție de temperatură, tranzițiile conformaționale induse termice și tranziții de fază. Pe parcursul analizei, în funcție de complexitatea probei, pot apărea unu sau mai multe vârfuri, respectiv puncte de inflexiune care reflectă aceste tranziții induse termic. În funcție de tranziția care are loc, aceasta fiind cu absorbție de căldură (endotermă) sau cu eliberare de căldură (exotermă), direcția picului înregistrat pe termogramă va fi diferită. Astfel, în timp ce topirea solidelor și denaturarea proteinelor sunt procese endoterme, cristalizarea glucidelor și agregarea proteinelor se manifestă drept procese exoterme [73, 83, 101, 132].

Rezultatul unei analize DSC este o termogramă, ce are o curbă a fluxului de căldură față de temperatură sau față de timp. Există două convenții diferite: reacții exoterme din proba dată cu un pic pozitiv sau negativ, în funcție de tipul tehnologiei utilizate în analiză. Această curbă poate fi utilizată pentru a calcula entalpii de tranziții. Aceasta se face prin integrarea vârfului unei tranziții date [16, 35].

DSC este utilizat pentru a evalua compatibilitatea termică între substanțele active și excipienți. Dacă există o interacțiune chimică sau fizică între componente, aceasta poate duce la o modificare a termogramelor individuale, cum ar fi apariția unor noi picuri sau modificări ale temperaturilor de tranziție. DSC este utilizat pentru a evalua compatibilitatea termică între SA-SA și SA-Ex. Această informație este esențială pentru a stabili condiții optime de depozitare și de procesare a medicamentelor [16, 122, 148].

Verificarea compatibilității medicamentelor este esențială pentru a asigura siguranța și eficacitatea tratamentului, minimizând riscurile și optimizând rezultatele pentru pacienți.

1.3.2. Metode de analiză a aspartatului de potasiu și magneziu, orotatului de potasiu și spironolactonei

Metodele de analiză a aspartatului de potasiu și magneziu, orotatului de potasiu și a spironolactonei într-un produs combinat pot fi clasificate în analiza calitativă (identificarea SA și/sau ionilor corespunzători în soluție sau amestec) și analiza cantitativă (dozarea sau determinarea conținutului de SA). Convențional, realizarea analizei cantitative sau calitative poate fi efectuată prin metode chimice și fizico-chimice care vor fi prezentate ulterior, conform [13, 14, 153]. Analiza calitativă a cationului de potasiu (K^+) se efectuează prin metode chimice cu efecte analitice respective: cu hexanitrocobaltatul (III) de sodiu $Na_3[Co(NO_2)_6]$ la pH=4-5 (ionul de potasiu formează un precipitat de culoare galbenă); cu hidrotartratul de sodiu $NaHC_4H_4O_6$ (ionul

de potasiu formează un precipitat de culoarea albă); reacția microcristaloscopică cu $\text{Na}_2\text{Pb}[\text{Cu}(\text{NO}_2)_6]$ (cristale de forma unui cub de culoare neagră sau brună închis de $\text{K}_2\text{Pb}[\text{Cu}(\text{NO}_2)_6]$). Analiza calitativă după reacția de grup pentru identificarea acidului aspartic, aminoacidului alifatic, este proba ninhidrinică cu formarea unui produs de condensare - bis-1,3-dicetoindeinil de culoare violetă [3, 12, 86, 151, 153].

Au fost aplicate metode fizico-chimice pentru analiza SA din produsul medicamentos combinat. Aceste metode sunt rapide, nondestructive, selective, sensibile și reproductive [25, 49, 105, 136, 146, 162]. Una dintre metodele utilizate a fost cromatografia pe strat subțire (CSS), aplicată pentru determinarea purității prin separarea și analiza a SA dintr-un produs combinat, comparând valorile factorului de retenție R_f (Retention factor) a SA cu substanța standard. Separarea SA se efectuează datorită afinității diferite a acestora în raport cu cele două faze: faza staționară (placă de aluminiu cu un strat subțire de silicagel) și faza mobilă (un amestec de solvenți organici care migrează sub acțiunea forțelor capilare de-a lungul plăcii cromatografice). Au fost investigate diferite compoziții ale fazei mobile pentru stabilirea condițiilor optime de separare prin HPLC [19, 44, 45, 102, 132]. Următoarea metodă fizico-chimică ce a fost aplicată era spectrofotometria UV-Vis, ce se folosește pentru identificarea și controlul purității SA, dozarea SA din forma farmaceutică. Aceasta se bazează pe absorbția luminii din domeniul ultraviolet-vizibil (UV-Vis). La baza metodei stă legea Bouguer-Lambert-Beer, „intensitatea radiației incidente se scade la trecerea prin soluția care conține substanța analizată, datorită procesului de absorbție”. Absorbția luminii este proporțională cu concentrația și cu stratul (grosimea cuvei) soluției substanței analizate. Pentru substanțele cu conținut de grupări cromofore, această informație permite efectuarea analizelor atât cantitative, cât și calitative. Ca urmare, soluția metanolică de spironolactonă are maximum de absorbanță la $\lambda = 238\text{nm} \pm 2\text{nm}$ și soluție bazică de orotat de potasiu are maximum de absorbanță la $\lambda = 279\text{nm} \pm 2\text{nm}$ [90, 93, 99, 105, 132, 152]. Aspartatul de K^+ și Mg^{2+} se dizolvă bine în apă, reprezentând soluții incolore. Dar, deoarece acești compuși nu conțin „grupe cromofore” și nu prezintă maxim de absorbție bine determinat, putem aplica metoda fotocolorimetrică, în urma formării unui produs de condensare - bis-1,3-dicetoindeinil de culoare violetă, ce prezintă absorbanta maximă la $\lambda = 402\text{nm} \pm 2\text{nm}$ [167].

Una dintre cele mai sensibile metode fizico-chimice utilizate pentru analiza SA din produsul medicamentos combinat a fost cromatografia de lichide de înaltă performanță (HPLC - High Performance Liquid Chromatography). Pentru optimizarea condițiilor de separare cromatografică optimă au fost folosite diferite faze mobile (ACN: soluție tampon fosfată 0,05 mol/L cu pH 4 = 50:50, v/v; ACN: soluție tampon fosfată 0,02 mol/L cu pH 4 = 2:98, v/v; MeOH: 0,1% H_3PO_4 =50:50), diferite coloane cromatografice RP-Column Teknokroma C18, 5 μm (250*4,6mm); Li Chrosper 100 RP-18 5 μm (250*4mm) [74, 102].

Pentru analiza substanțelor active din combinația studiată pot fi utilizate condiții cromatografice pentru analiza SA din componența pulberii combinate (aspartat de potasiu și magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă). Astfel, metoda elaborată, poate fi aplicată atât pentru identificarea compușilor și determinarea purității, cât și pentru analiza cantitativă a acestora. Separarea compușilor din amestec a fost efectuată prin pomparea sub presiune înaltă a fazei mobile polare (de exemplu, amestec de solvenți: apă, acetonitril sau metanol) prin coloana cromatografică nepolară (RP-Column Teknokroma C18-25cm, 5μm) și identificarea acestora cu ajutorul detectorului UV-Vis. Migrarea compușilor între faza mobilă și cea staționară este dependentă de afinitatea acestora. Astfel, compușii polari migrează mai repede, în timp ce cei nepolari au o reținere mai mare în coloană cromatografică (timpul de retenție va fi mai lung). Analiza calitativă se bazează pe determinarea timpului de retenție, caracteristic pentru fiecare SA la o anumită lungime de undă, iar analiza cantitativă se efectuează prin evaluarea ariei picului format în timpul proceselor de separare [99, 135].

Spectroscopia atomică este o direcție de analiză instrumentală care presupune determinarea compoziției probelor de analizat și include mai multe tehnici: spectroscopia de emisie atomică și spectroscopia de absorbție atomică. Pentru determinarea potasiului a fost aplicată spectroscopia de emisie la $\lambda=766$ nm. Aceasta constă în transformarea în vapori atomici a elementului K^+ , exercitarea acestora prin introducerea probei de analizat la temperaturi înalte – flacără/plazma și separarea radiațiilor emise la trecerea ei din stare excitată în cea fundamentală, în funcție de lungimea de undă, urmată de înregistrarea rezultatelor și interpretarea acestora [73, 104, 138, 165]. Intensitatea emisieii fiind proporțională cu concentrația elementului, este utilizată pentru a genera grafice cu curbe de calibrare. Atomizarea se realizează prin trecerea atomilor substanței de analizat cu aport de energie într-o formă de atomi individuali, liberi, capabili să emită fotonii (radiație electromagnetică). Pentru determinarea magneziului a fost aplicată spectroscopia de absorbție atomică la $\lambda=286$ nm, ce reprezintă o metodă de determinare a Mg^{2+} prin atomizarea, apoi trecerea unei unde de lumină. În funcție de concentrația lor, atomii probei absorb o parte din radiația incidentă, după ce această lumină traversează un monocromator și este direcționată spre detector. Necesarul de energie pentru atomizare se asigură de la o sursă termică (flacăra obținută din gaz propan) [22, 44, 78, 129, 140].

În conformitatea cu Farmacopeea Române ediția a X-a (FR ed. a X-a), Farmacopeea Europeană ediția a 10-a (Ph.Eur.10), pentru analiza cantitativă a SA din forma farmaceutică au fost aplicate metode chimice precum: metoda complexonometrică pentru AspMg și metoda formolică indirectă (după Sierens), unde dozarea AspK se realizează după anion [3, 14,153]. Din acest motiv, se aplică metoda diferenței pentru determinarea cantitativă a aspartatului de potasiu pentru metoda de titrare după Sierens.

Metoda formolică reprezintă o metodă chimică de dozare a aminoacizilor, ce se bazează pe blocarea de către formaldehidă a grupei amine alifatice primare cu scopul de a mări proprietățile acide a aminoacidului, ce permite titrarea alcalimetrică a aminoacidului după grupa carboxilică [3, 14, 153].

Complexonometria a fost aplicată pentru a efectua determinarea cantitativă a magneziului din produsul combinat cu conținut de aspartat de potasiu și magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă. Această metodă, numită și chelatometria reprezintă o metodă titrimetrică de dozare, bazată pe reacția de formare a compusului complex dintre ionul Mg^{2+} cu sarea disodică a acidului etilendiaminotetraacetic (Edetat disodic), pH-ul mediului trebuie menținut la 10-12, și se realizează cu ajutorul soluției tampon amoniacale (NH_3/NH_4Cl), în prezența indicatorului de eriocrom negru [3, 153, 44, 104].

1.3.3. Controlul calității și stabilității pulberilor combinate

Controlul calității pulberilor este esențial pentru asigurarea performanței și siguranței produsului combinat final. Se prevede un control organoleptic (aspect, culoare, miros), omogenitate (conform FR ed. a X-a - mărimea particulelor), gradul de finețe, analiza granulometrică, suprafața specifică, uniformitatea (variația) masei, conținutul în substanțe active, capacitatea de cedare a substanțelor active, capacitatea de absorbție, sterilitatea, conform FR ed. a X-a. Parametrii tehnologici ai pulberii se referă la caracteristicile care sunt esențiale pentru optimizarea proceselor de fabricație și pentru asigurarea calității produsului final: dimensiunea și forma particulelor, factorul de umplere (densitatea aparentă, densitatea reală), umiditatea, capacitatea de curgere (IC, HR, unghiul de înclinare natural, viteza de curgere) [6, 36, 42, 100, 107, 147].

Omogenitatea. Pulberile trebuie să aibă un aspect omogen. În strat subțire și privite cu o lupă (x 4,5) nu trebuie să prezinte aglomerări de particule.

Gradul de finețe. Se exprimă prin numărul sitei (V sau VIII) sau calificativ (pulbere grosioară, mijlocie). Pentru aceste determinări se folosesc 2-5 site, 100 g de produs, timpul necesar de 5 min. Reziduul la cernere obținut cu sita specificată nu trebuie să fie mai mare de 5% și nu trebuie să depășească 60% cu sita superioară.

Uniformitatea masei. Pentru pulberile divizate - sunt anumite limite admise față de valoarea declarată (se cântăresc individual 20 de pachete și se calculează masa medie).

Conservarea pulberilor. Se face conform FR ed. a X-a în recipiente bine închise. Pulberile se conservă în recipiente închise etanș sau bine închise, în prezența silicagelului în capacul recipientului.

Testarea stabilității în procesul de elaborare este necesară pentru determinarea condițiilor de păstrare, astfel încât calitatea produsului să nu varieze în timp sub influența diferitor factori

(temperatură, mediu acid sau bazic, lumină, oxidanți). Se efectuează testele de stres sub acțiunea factorilor: acid - HCl, baza - NaOH, oxidare - H₂O₂ 3%, 1%, 0,1%, lumina, razele ultraviolete; testele de stabilitate în condiții accelerate și în timp real pe termen lung (depozitare la 25 °C, umiditate 60%, pe termen de 2 ani). Aceste teste de stabilitate sunt importante pentru a determina produsele de descompunere și a prezice durata de valabilitate în condiții normale [23, 24, 26, 27,46, 88, 97, 98].

De asemenea, se supun controlului ambalajul, etichetarea, numărul de doze, compatibilitatea SA și se verifică dozele maxime, lipsa impurităților mecanice.

Capitolul 1 a avut ca scop prezentarea și analiza materialelor teoretice și practice, ce stau la baza elaborării unui preparat combinat destinat corectării hipopotasemiei. În prima parte, au fost analizate cauzele și mecanismele care duc la scăderea concentrației de potasiu, evidențiindu-se faptul că acest dezechilibru nu apare izolat, ci este frecvent asociat cu tulburări metabolice și electrolitice complexe. A fost subliniat rolul hipomagneziemiei, ca factor important ce întreține și agravează deficitul de potasiu, normalizarea acestuia fiind dificilă în absența restabilirii nivelului de magneziu. În continuare, au fost prezentate proprietățile fizico-chimice și farmacologice ale substanțelor active selectate pentru combinația propusă: aspartatul de potasiu, aspartatul de magneziu, orotatul de potasiu și spironolactona.

S-a evidențiat faptul, că sărurile de aspartat se caracterizează printr-o biodisponibilitate bună și favorizează pătrunderea ionilor în celule, aspect esențial pentru restabilirea funcției neuromusculare. Orotatul de potasiu a fost descris ca un compus cu rol metabolic, implicat în regenerarea celulară și susținerea proceselor energetice. Spironolactona completează acțiunea acestor săruri prin efectul său anti-aldosteronic, reducând pierderile renale de potasiu, în special la pacienții aflați în tratamentul cronic cu diuretice tiazidice.

Rezultatele toxicologice obținute, indică un profil de siguranță adecvat pentru toate substanțele utilizate, în limitele dozelor terapeutice. Capitolul a inclus, de asemenea, descrierea principalelor caracteristici tehnologice ale pulberilor, având în vedere că produsul final este o pulbere multicomponentă. Au fost prezentate cerințele privind omogenitatea, gradul de finețe, distribuția granulometrică, densitatea aparentă și reală, capacitatea de curgere și conținutul de umiditate, parametri care influențează atât procesul tehnologic, cât și calitatea produsului finit. Controlul de calitate este realizat conform prevederilor farmaceutice și include determinări precum uniformitatea masei, conținutul în substanțe active și evaluarea stabilității în condiții reale și accelerate.

Un element modern abordat în capitol a fost metoda SeDeM. Deși sistemul SeDeM a fost dezvoltat inițial pentru evaluarea aptitudinii pulberilor pentru compresie directă, în cercetarea de

față principiile sale au fost utilizate pentru caracterizarea integrată a proprietăților farmaceutice ale amestecurilor pulverulente și pentru susținerea selecției formulării optime.

În capitolul 1 au fost descrise metode fizico-chimice, necesare să fie efectuate la etapa de preformulare a formei farmaceutice prin DSC, spectroscopie FTIR pentru determinarea compatibilității între SA, excipienți și SA-Ex, necesare dezvoltării unei formulări multicomponente destinate corectării hipopotasemiei, justificând alegerea combinației de substanțe active și creând baza teoretică pentru studiile experimentale prezentate în capitolele următoare.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a cercetărilor realizate

Studiul a fost realizat în cadrul Centrului de Dezvoltare a Medicamentului (CDM, anterior Centrul Științific al Medicamentului) al USMF „Nicolae Testemițanu”, în Laboratorul de Elaborare, Analiză și Standardizarea a Medicamentului (LEASM), Laboratorul de Fitochimie și Bioanalize, unde au fost efectuate studiile de preformulare, formulare și evaluare biofarmaceutică, analiza și standardizarea, precum și studiile de stabilitate a pulberii combinate tetracomponente cu aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă, aplicând metodele: cromatografia pe strat subțire, cromatografie de lichide de înalta presiune, spectrofotometrie UV-Vis, testul de dizolvare, determinarea parametrilor tehnologici (în cadrul catedrei de Tehnologie a medicamentelor, USMF „Nicolae Testemițanu”).

Unele cercetări complementare au fost efectuate în alte instituții de cercetare din țară și de peste hotare: Laboratorul de Chimie-Apă și Laboratorul de Metode Fizico-chimice de Cercetare și Analiză a Institutului de Chimie al USM din Republica Moldova, analize spectrale FTIR și determinarea potasiului prin AES (acord de colaborare nr. 96/1 din 28.06.2019); în cadrul mobilităților de cercetare CEEPUS: în Laboratorul Catedrei de Chimie Anorganică și Analitică a Universității din Debrecen, Ungaria; studii de determinare a potasiului prin ICP-OES (CEEPUS Network Nr: CIII-RO-0010-13-1819), Laboratorul de Chimie Farmaceutică a Universității din Graz, Austria, studii de compatibilitate prin HPLC (mobilitate de cercetare CEEPUS Network Nr:CIII-RO-0010-14-1920); în cadrul Catedrei de Analiza Medicamentului, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România, studii de compatibilitate prin DSC (acord de colaborare nr. 8 din 12.05.2021).

Studiile preclinice au fost efectuate conform avizului aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu”, conform procesului-verbal nr. 57 din 12.04.2018 în Laboratorul de Evaluare Preclinică a Medicamentului al CDM.

Studiul preclinic toxico-farmacologic s-a axat pe determinarea toxicității acute: a dozelor tolerabile, toxice și letale ale pulberii elaborate și analiza cauzelor decesului, realizat pe 60 de șoareci albi de laborator (30 masculi și 30 femele), repartizați în 5 loturi a câte 6 animale, separat pentru fiecare sex: lotul I - grupa de control, care a primit apă, iar suspensia pulberii testate a fost administrată loturilor experimentale în doze de 100 mg/kg (lot II), 300 mg/kg (lot III), 500 mg/kg (lot IV) și 1000 mg/kg (lot V), prezentat în figura 1.

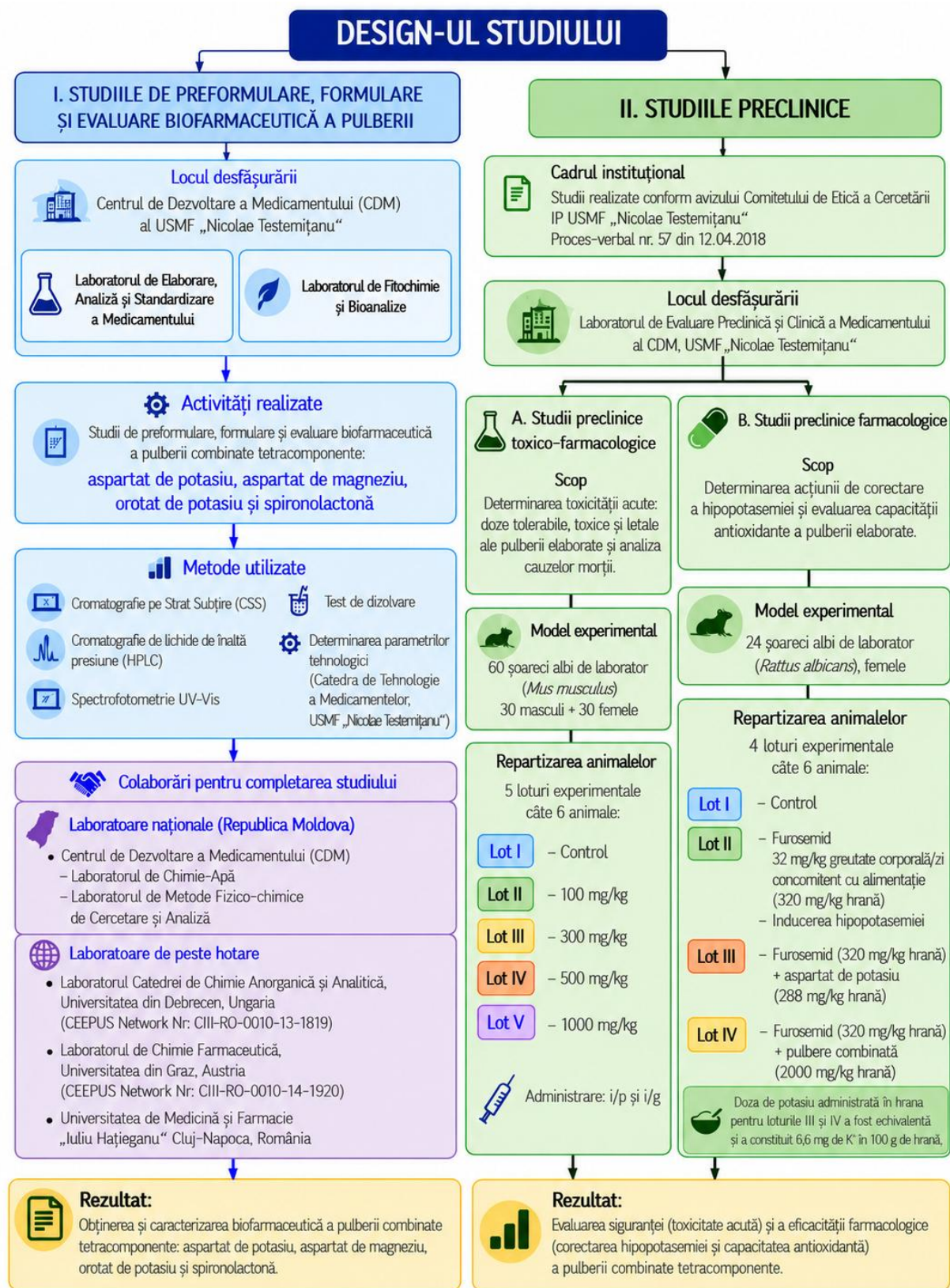


Figura 1. Schema generală a studiului experimental efectuat

Notă: Conținutul și structura conceptuală a schemei aparțin autorului; reprezentarea grafică a fost realizată cu asistența unui instrument de inteligență artificială generativă (ChatGPT/OpenAI).

Studiile preclinice farmacologice de determinare a acțiunii de corectare hipopotasemiei și evaluarea capacității antioxidante a pulberii elaborate a fost realizat pe 24 șobolani albi de laborator (*Rattus albicans*), de sex feminin, repartizați în 4 loturi experimentale: lotul I a prezentat grupa de control, care a primit apă, lotului II i-a fost administrat furosemid 32 mg/kg greutate corporală/zi pentru inducerea hipopotasemiei, concomitent cu alimentație (320 mg/kg de hrană); lotul III - a primit pe lângă furosemid (320 mg/kg de hrană) și aspartat de potasiu (288 mg/kg de hrană), lotul IV a primit suplimentar la furosemid (320 mg/kg de hrană), pulberea combinată 2000 mg/kg de hrană. Doză de potasiu administrată în hrană pentru lotul și III și IV a fost echivalentă și a constituit 6,6 mg de K⁺ în 100 g de hrană (figura 1).

2.2. Materiale și echipamente utilizate

Au fost utilizate substanțe active (SA) pentru prepararea formelor farmaceutice: aspartat de potasiu semihidratat (Sigma-Aldrich, USA, Lot BCBP1048V), aspartat de magneziu dihidratat (Sigma-Aldrich, USA, Lot BCBV0204), orotat de potasiu (Sigma-Aldrich, USA, Lot SLCC0347), spironolactona (Molecula, Germania, Lot 163972; Acros Organics, China, Lot A0409558). Pentru elaborarea metodelor de analiză și standardizare s-au folosit standarde de referință ale substanțelor active: aspartat de potasiu semihidratat (European Pharmacopoeia (EP) Reference Standard, Strasbourg, Lot 00438, Id: 00HS9X), aspartat de magneziu dihidratat (European Pharmacopoeia (EP) Reference Standard, Strasbourg, Lot 00648, Id: 0077QE), orotat de potasiu (Sigma-Aldrich, USA, Lot SLBS1503V), spironolactonă (European Pharmacopoeia (EP) Reference Standard, Strasbourg, Lot 00054, Id: 00J93i).

Au fost utilizate substanțe auxiliare pentru prepararea formelor farmaceutice: celuloză microcristalină (HiMedia, India, Lot 0000312090), D-lactoză anhidră (StanChem, Polonia, Lot 33845/14), D-lactoză monohidratată (Sigma-Aldrich, Germania, Lot BCBV5015), stearat de magneziu (StanChem SP, Germania, Lot 300006/16), acid stearic (StanChem, Polonia, Lot 919035-21), acid citric (ChemLab, Belgia, Lot 28,2762911), D-manitol (HiMedia, India, Lot 0000307665), zaharină (Sigma-Aldrich, USA, Lot STBJ8722), fructoză (StanChem, Polonia, Lot 22-006289), L-aspartic acid (Alfa Aesar, Germania, Lot M25E036).

La analiza substanțelor active pure, în amestec mecanic și din forma farmaceutică au fost utilizați reactivi și solvenți de puritate chimică sau analitică: metanol (*R*) - MeOH (CentroChem, Polonia, Lot 1668; Fisher Chemical, Belgia, Lot 1909563); 96% etanol - C₂H₅OH (Eladum, Cojușna); 0,1 M acid clorhidric (*R*) - HCl (ChemLab, Belgia, Lot 29.0090112); 37% acid clorhidric (*R*) - HCl (ChemLab, Belgia, Lot 29.1640912); 65% acid nitric (*R*) - HNO₃ (CentroChem, Polonia, Lot 989); granule de hidroxid de sodiu (*R*) - NaOH (Riedel-de Haen, Germania, Lot 80580); 37% formaldehidă (*R*) - HCHO (Chemsolute, Germania, Lot 31.2150704);

60% peroxid de hidrogen (R) - H_2O_2 (CentroChem, Polonia, Lot 0420LE06588); acidul etilendiamino-tetraacetic (R) - $(\text{HOOCCH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$ (EDTA, Sigma-Aldrich, USA, Lot BCBV5775); fixanal pentru a pregăti edetat disodic 0,05M (R) (Trilon B, sarea disodică a acidului etilendiamino-tetraacetic - $(\text{NaOOCCH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{COONa})_2$), (N.RIAP, Kiev, Lot T Y6-09-2540-87); fixanal pentru a pregăti acidul clorhidric 0,1M (R) - HCl (ХАРЬКОВЕАХИМ, Harcov, Lot TV Y 20.1-00207190-002); 85% acid fosforic (R) - H_3PO_4 (Riedel-de Haen, Germania, Lot 60380); dihidrofosfat de potasiu (R) - KH_2PO_4 (Riedel-de Haen, Germania, Lot 73050); apă distilată (Fisher Chemical, Belgia, Lot 1920446); metanol cu puritate înaltă pentru HPLC - MeOH (HiPerSolv CHROMANORM, Polonia, Lot 230713C003); acetonitril cu puritate înaltă pentru HPLC - CH_3CN (HiPerSolv CHROMANORM, Polonia, Lot 230302A001); apă bidistilată de puritate înaltă pentru HPLC.

Pentru cromatografia pe strat subțire s-a folosit placa cromatografică Xtra SIL G/UV₂₅₄ (Dc-Fertigfolien Alugram, Germania, Lot 401030) cu dimensiunile 20x20 cm.

Pentru determinarea compatibilității între SA-SA și SA - excipienți, au fost utilizate următoarele aparate: *spectrometru FTIR Perkin Elmer Spectrum Two* cu ATR (reflexie total atenuată) (USA) din cadrul laboratorului catedrei de Chimie Anorganică și Analitică a Universității din Debrecen, Ungaria, sub controlul și conducerea profesorului, PhD, Attila Gáspár, datorită mobilității CEEPUS Network Nr: CIII-RO-0010-13-1819 „Teaching and Learning Bioanalysis”; *spectrometru FTIR Perkin Elmer Spectrum Two* în AȘM a Institutului de Chimie USM sub controlul și conducerea cercet. șt. super., dr. șt. chim. Diana Shepel și *calorimetru diferențial cu scanare Mettler Toledo DSC 822* din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România, Facultatea de Farmacie, Disciplina Analiza Medicamentului sub controlul și conducerea conf. dr. farm. Lucia Maria Rus.

Pentru identificarea și dozarea substanțelor active în amestecurile bi-, tri- și tetracomponente, precum și în forma farmaceutică (pulbere), au fost utilizate spectrofotometrele: *Agilent Technologies 8453* (USA), aflat în incinta LEASM al CDM, și *Shimadzu 1800* (Japonia), aflat în incinta Catedrei de Chimie Farmaceutică și Toxicologică a USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Pentru analiza potasiului și magneziului, au fost utilizate metode fizico-chimice: spectroscopie de emisie atomică, cu ajutorul aparatelor: *spectrometru de emisie atomică Agilent Technologies 5100 ICP-OES* din cadrul laboratorului catedrei de Chimie Anorganică și Analitică a Universității din Debrecen, Ungaria, sub controlul și conducerea profesorului, PhD, Attila Gáspár, datorită mobilității CEEPUS Network Nr: CIII-RO-0010-13-1819 “Teaching and Learning Bioanalysis”; dar și *spectrometru de absorbție atomică AAS-1* (Carl Zeiss, Germania) din cadrul Laboratorului de Chimie-Apă al Institutului de Chimie USM din Republica Moldova.

Pentru elaborarea și validarea metodelor de analiză a substanțelor active pure, în amestec mecanic și din forma farmaceutică (pulberi combinate), dar și pentru studiile de compatibilitate, s-au utilizat următoarele aparate: *cromatograf de lichide de înaltă performanță Shimadzu LC-20A*, cu detecție UV-Vis, utilizând coloane cromatografice: Teknokroma C18, 5 μm (250*4,6 mm); EC/NUCLEOSIL C18, 100-5 (150*4 mm), aflat în incinta LEASM din cadrul CDM; *cromatograf de lichide de înaltă performanță Agilent 1260*, echipat cu detector UV-Vis și detector fluorimetric, utilizând coloana Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 μm (100*4,6 mm), aflat în incinta Laboratorului de Fitochimie și Bioanalize din cadrul CDM; *cromatograf de lichide de înaltă performanță Agilent 1100* cu detecție UV-Vis, utilizând coloana Li Chrosper 100 RP-18 endcapped 5 μm (250*4 mm) din cadrul Laboratorului de Chimie Farmaceutică a Universității de Graț, Austria, sub controlul și conducerea profesorului, PhD, Martin Schmid, datorită mobilității CEEPUS Network Nr: CIII-RO-0010-14-1920 „Teaching and Learning Bioanalysis”.

Pentru determinarea parametrilor tehnologici au fost utilizate următoarele aparate: *aparat de tasare ERWEKA SVM 221* (Germania), *pâlnie vibratorie VP12A cu raportor* (Ucraina) și *dispozitiv de cernere cu vibrație Vibrotechnik* (Sankt Petersburg) din cadrul catedrei de Tehnologie a Medicamentelor a USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău din Republica Moldova.

Pentru efectuarea testelor de cedare *in vitro*, a fost folosit *aparatul de dizolvare Electrolab TDT-8 Dissolution Tester* (ChemLab, Belgia) cu 8 poziții și vase cu volumul de 1000 mL, utilizând metoda HPLC, elaborată pentru identificarea și dozarea SA.

Pentru pregătirea probelor de analiză, au fost utilizate următoarele aparate: *pH-metru Consort 861C* (Belgia) pentru determinarea pH-ului în conformitate cu Ph. Eur. 10, *balanța analitică electronică RADWAG 82/220* (Polonia), *balanța analitică electronică OHAUS* (Canada) *cuptor cu mufă* (SNOL 7,2/1100-ESCN, Lituania), disponibile în LEASM din cadrul CDM.

2.3. Metode experimentale, tehnici și proceduri analitice aplicate în studiu

Au fost aplicate metode cu reacții specifice de identificare a unor substanțe chimice din forma farmaceutică conform Ph. Eur. 10. Aceste teste sunt esențiale și sensibile în analiza formei farmaceutice. Pentru identificarea substanțelor, au fost efectuate reacțiile chimice respective, obținându-se efectele analitice, ce corespund cerințelor farmaceutice [3, 13, 44, 45, 151, 153].

Pentru a efectua aceste reacții chimice, s-a preparat proba din forma farmaceutică: 2,0 g pulbere se agită timp de 3 min în 25 mL apă, se filtrează prin hârtia de filtru și soluția filtrată se completează la 25 mL prin spălarea filtrului cu apă (Sol. A).

Reacții chimice pentru identificarea potasiului

Sărurile de potasiu în soluție, formează la tratare cu acid tartric, precipitat alb cristalin - hidrotartratul de potasiu.

A. *Tehnica de lucru:* la 3 mL de Sol. A (0,01-0,02 g ion potasiu) se adaugă 1 mL acid tartric-soluție (R), 1 mL acetat de sodiu 100g/L (R), 0,5 mL alcool etilic (R) și se agită totul bine. Se agită cu bagheta, depunându-se un precipitat alb cristalin, ce se dizolvă în acizi minerali, baze alcaline, dar insolubil în acid acetic. Dacă precipitatul nu apare spontan, atunci soluția se lasă pentru 3-4 min sau se răcește sub un jet de apă rece.

Sărurile de potasiu, în soluție neutră sau slab acidă, formează un precipitat galben la tratarea cu o soluție de hexanitrocobaltat (III) de sodiu; insolubil în acid acetic, dar solubil în acizi minerali.

B. *Tehnica de lucru:* la 3 mL de Sol. A (0,005-0,01g ion potasiu), prealabil calcinată pentru înlăturarea sărurilor de amoniu, se adaugă 0,5 mL acid acetic diluat 300g/L (R), 0,5 mL hexanitrocobaltat (III) de sodiu 100g/L (R). Se formează un precipitat galben cristalin; insolubil în acid acetic, dar solubil în acizi minerali.

În mediu puternic acid, se formează acidul hexanitrocobaltic $H_3[Co(NO_2)_6]$, care fiind instabil, se descompune în momentul eliminării. În mediu bazic se formează precipitat brun $Co(OH)_3$.

Reacția chimică pentru identificarea ionului magneziu

Sărurile de magneziu în soluție, la tratare cu soluție diluată de clorură de amoniu, amoniac și fosfat disodic, formează un precipitat alb cristalin; insolubil în amoniac, dar solubil în acizi minerali.

Tehnica de lucru: la 3 mL de Sol. A (0,002-0,005 g ion magneziu), se adaugă 1 mL clorură de amoniu 100 g/L (R), 0,5 mL hidrogenofosfat de disodiu-soluție (R) și 1 mL amoniac 100 g/L (R), până la reacția alcalină. Se formează un precipitat alb cristalin; solubil în acid acetic.

Pentru a preîntâmpina formarea precipitatului de hidroxid de magneziu, la amestecul reactant, se adaugă clorură de amoniu, excesul căruia, trebuie de evitat, deoarece se formează ioni complecși solubili $[MgCl_3]^-$ și $[MgCl_4]^{2-}$.

Reacția chimică pentru identificarea ionului aspartat

Ca reacție de grup, pentru identificarea aminoacizilor alifatici este reacția cu ninhidrină. Ninhidrina (R) formează cu aminoacizii o colorație albastru-violetă stabilă, dar la încălzire se formează un produs de condensare - bis-1,3-dicetoindeinil (sau sarea amoniacală a formei enole de dicetohidrinetohidrinamină) de o culoare albastru-violetă.

Tehnica de lucru: la 3 mL de Sol. A se adaugă ninhidrină-soluție (R), proaspăt preparată și se fierbe timp de 2-3 min. Apare o colorație albastru-violetă.

Reacția chimică pentru identificarea ionului orotat

Tehnica de lucru: 0,7 g pulbere de analizat (0,04 g de orotat de potasiu), se dizolvă în 10 mL apă și se încălzește până la fierbere. În această soluție fierbinte se adaugă 0,1 mL clorură de fier soluție 30 g/L (R), obținându-se o culoare roșie intensă.

Reacția chimică caracteristică prezenței grupei tio din spironolactonă după mineralizare

Tehnica de lucru: la 1 g pulbere de analizat (0,01-0,015 g de spironolactonă), se adaugă 2 mL acid sulfuric 50% și se amestecă lent, obținându-se o colorație oranj, cu fluorescență intensă galben-verzuie. Încălzind soluția cu mare atenție, colorația se transformă din oranj în roșu intens și se degajă hidrogen sulfurat, ce înnegrește hârtia îmbibată cu acetat de plumb. Apoi se adaugă 10 mL apă, obținându-se o fluorescență de culoare verde-gălbuie sau un precipitat.

Pentru dozarea aspartatului de magneziu din pulbere a fost elaborată metoda complexonometrică

Determinările au fost realizate în triplicat câte 5 determinări, s-a titrat cu edetat disodic 0,05 mol/L în prezența soluției tampon amoniacale pH ≈ 10 (*R*), indicatorului eriocrom negru T (*I*), care permite evidențierea punctului de echivalență prin schimbarea culorii soluției din roșu-vișiniu în albastru.

Pentru dozarea aspartatului de potasiu din pulbere a fost elaborată și utilizată metoda de dozare formolică Sierens.

Aceasta metodă se bazează pe faptul, că soluția, ce conține 0,05-0,15 g aminoacid în 10 mL de apă, la adăugarea a 10 mL de formalina neutralizată după fenolftaleină (*I*), formează derivat N-metilic. La titrarea cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/L se determină conținutul sumei a celor două SA (AspK și AspMg). Toate determinările au fost realizate câte 5 probe pentru fiecare 3 serii.

Pentru dozarea orotatului de potasiu și a spironolactonei din pulbere a fost elaborată metoda spectrofotometrică (Ph.Eur. 2.2.25., FR, ed.X, p.1036 (IX.C.24.1))

Determinările spectrofotometrice s-au bazat pe metodologia de cercetare spectrală și de dozare a substanțelor active din produse farmaceutice combinate, ce a fost publicată în articolul științific „Development and Preclinical Evaluation of Fixed-Dose Capsules Containing Nicergoline, Piracetam, and Hawthorn Extract for Sensorineural Hearing Loss” în revista *Pharmaceutics*, 2025, 17(8): 1017, indexată PubMed, cu Impact Factor 6.9 și CiteScore 10.0, DOI:[10.3390/pharmaceutics17081017](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17081017) (co-autor MAZUR, E.) [132].

S-a efectuat o alegere minuțioasă a solvenților, a lungimii de undă analitice și s-a ajustat tehnica de lucru pentru asigurarea preciziei, exactității, repetabilității și a sensibilității determinărilor spectrofotometrice. La spectrofotometru UV-Vis Agilent 8453 se înregistrează spectrul în ultraviolet al soluției 0,002% de orotat de potasiu în hidroxid de sodiu 0,1 mol/L (*R*) la 286 ± 2 nm și al soluției 0,001% în metanol (*R*) la 239 ± 2 nm (figura 2.a). Determinările au fost realizate pe câte 5 probe pentru 3 serii.

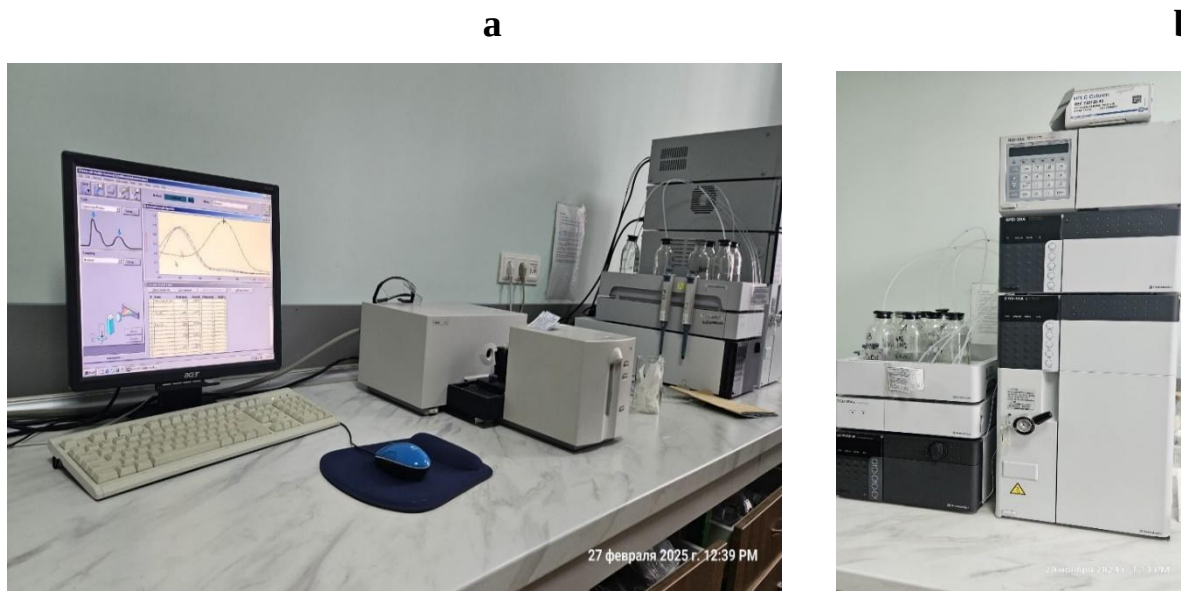


Figura 2. Spectrofotometrul UV-Vis Agilent 8453 (a) și Cromatograful de lichide de înaltă performanță Shimadzu LC-20 A (b)

Notă: Foto autor, LEASM

Pentru dozarea orotatului de potasiu și a spironolactonei a fost utilizată metoda HPLC (Ph. Eur. 2.2.29; FR, ed. X, p. 1048 (IX.C.26.4))

Pentru determinările cromatografice a fost utilizată metodologia de separare, identificare și determinare cantitativă a SA din produse farmaceutice combinate, publicată în articolul științific „Development and Preclinical Evaluation of Fixed-Dose Capsules Containing Nicergoline, Piracetam, and Hawthorn Extract for Sensorineural Hearing Loss” în revista *Pharmaceutics*, 2025, 17(8): 1017, indexată PubMed, cu Impact Factor 6.9 și CiteScore 10.0, DOI:10.3390/pharmaceutics17081017 (co-autor MAZUR, E.) [132].

După analiza spectrofotometrică UV-Vis a fost elaborată metoda HPLC de dozare, pe baza datelor obținute prin spectrofotometrie UV-Vis. Au fost selectate condițiile cromatografice: Coloana cromatografică Teknokroma C18-5 μm , 250*4,6 mm; faza mobilă: MeOH:0,1% H_3PO_4 =60:40 (v/v), detecția UV la $240 \pm 0,2$ nm și $279 \pm 0,2$ nm; temperatura coloanei de 30 °C; debitul fazei mobile 1,0 mL/min, cromatograf de lichide de înaltă performanță Shimadzu LC-20 A și detector UV (figura 2.b). Determinările au fost realizate câte 5 probe pentru 3 serii.

Anumite aspecte acestui studiu au fost reflectate în lucrările de absolvire „Premizele științifice și farmaceutice ale elaborării medicamentelor cu conținut de potasiu” (Sîtari Virginia, 2020), „Aspectele analitice și clinice ale produselor farmaceutice combinate cu conținut de potasiu.” (Malachi Marcela, 2021), „Validarea metodei spectrofotometrice UV-Vis de determinare cantitativă a orotatului de potasiu dintr-o pulbere combinată” (Zgherea Elena, 2026).

Spectroscopie FTIR

Analiza spectrală IR a fost aplicată pentru evaluarea compatibilității componentelor, utilizând metodologia de cercetare a compatibilității prin spectroscopie FTIR a SA, între ele și cu excipienții din

produse farmaceutice combinate, publicată în articolul științific „Development and Preclinical Evaluation of Fixed-Dose Capsules Containing Nicergoline, Piracetam, and Hawthorn Extract for Sensorineural Hearing Loss” în revista *Pharmaceutics*, 2025, 17(8): 1017, indexată PubMed, cu Impact Factor 6.9 și CiteScore 10.0, DOI:[10.3390/pharmaceutics17081017](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17081017) (co-autor MAZUR, E.) [132].



Figura 3. Spectrometrul FTIR Perkin Elmer Spectrum Two

Notă: Foto: autor, Laboratorul Catedrei de Chimie Anorganică și Analitică a Universității din Debrecen, Ungaria

Pentru identificarea substanțelor active (SA), excipienților și evaluarea compatibilității între SA-SA și SA-excipienți a fost aplicată spectroscopia FTIR cu ATR (Attenuated Total Reflectance), folosind spectrometrul Perkin Elmer Spectrum Two (figura 3) din incinta laboratorului catedrei de Chimie Anorganică și Analitică a Universității din Debrecen, Ungaria, sub controlul și conducerea profesorului, PhD, Attila Gáspár, datorită mobilității CEEPUS Network Nr: CIII-RO-0010-13-1819 „Teaching and Learning Bioanalysis”; dar și din incinta Institutului de Chimie USM sub controlul și conducerea cercet. șt. super., PhD, Diana Shepel. Tehnica se bazează pe interacțiunea radiației infraroșii în domeniul $4000\text{--}300\text{ cm}^{-1}$, cu proba depusă pe suprafața unui cristal, generând un spectru, ce reflectă atât structura chimică, dar și compatibilitatea componentelor prin analiza benzilor spectrale [109].

Procedura implică pregătirea suprafeței cristalului, aplicarea probei, ajustarea presiunii și scanarea spectrului, iar la final curățarea echipamentului cu izopropanol. Analiza include înregistrarea spectrelor substanțelor individuale (Sa, Ex) și a amestecurilor lor mecanice (1:1), oferind informații despre structura chimică și posibile interacțiuni.

După ce au fost scanate toate probele, au fost obținute spectre pentru SA individuale (4 spectre) și excipienți (Ex) individuali (17 spectre), amestecurile mecanice 1:1 (m/m) între SA-SA (6 spectre) și SA-excipienți (68 spectre), prezentate în tabelele 1 și 2 (anexa 1, anexa 2 și anexa 3) [89, 103, 109].

Toate spectrele FTIR ale SA, excipienților și ale amestecurilor lor, sunt reprezentate sub formă de peak-uri, care permit identificarea legăturilor chimice și a substanțelor analizate. Ele au fost analizate și descrise, folosind programele Origin, KaleidaGraph și tabelele din manuale

specializate [15, 16]. Interpretarea rezultatelor obținute implică compararea spectrelor FTIR ale substanțelor pure prin suprapunerea lor cu spectrele amestecurilor mecanice 1:1 (m/m). Corespunderea sau suprapunerea completă a benzilor de absorbție în spectrul IR, denotă identitatea substanței; deplasarea, dispariția sau apariția noilor benzi de emisie (absorbție), indică posibilitatea interacțiunii componentelor, formând substanțe noi [101].

Tabelul 1. Lista probelor analizate prin spectroscopie FTIR: substanțe active și amestecuri binare ale acestora (m/m)

Substanțe active (API)	Excipienți		Amestec SA : SA (m:m)
Spironolactonă (Spir)	Dextrina	Tween 80	AspK: AspMg
	Zaharina	PEG 400	
	D- Manitol	PEG 4000	AspK: OrK
Aspartat de potasiu (AspK)	Celuloza microcristalină (MCC)	Carboximetilceluloza sodică (CMC-Na)	AspK: Spir
	Acid citric	Metilparaben	AspMg: OrK
Aspartat de magneziu (AspMg)	Aroma de lămâie (pulbere)	Aroma de portocale (lichid)	
	Fructoza	Lactoza	AspMg: Spir
Orotat de potasiu (OrK)	Stearat de Magneziu (MgStear)	Acid stearic	OrK: Spir
		Tween 60	

Tabelul 2. Lista probelor analizate prin spectroscopie FTIR pentru amestecurile binare SA:Ex (m/m)

AspK: Ex	AspMg: Ex	OrK: Ex	AspK: Ex
Amestecurile mecanice (1:1)			
AspK: Dextrina	AspMg: Dextrină	OrK: Dextrina	Spir: Dextrina
AspK: Zaharina	AspMg: Zaharină	OrK: Zaharina	Spir: Zaharina
AspK: D- Manitol	AspMg: D-Manitol	OrK: D-Manitol	Spir: D- Manitol
AspK: MCC	AspMg: MCC	OrK: MCC	Spir: MCC
AspK: Acid citric	AspMg: Acid citric	OrK: Acid citric	Spir: Acid citric
AspK: Aroma de lămâie (pulbere)	AspMg: Aroma de lămâie (pulbere)	OrK: Aroma de lămâie (pulbere)	Spir: Aroma de lămâie (pulbere)
AspK: Aroma de portocale (lichid)	AspMg: Aroma de portocale (lichid)	OrK: Aroma de portocale (lichid)	Spir: Aroma de portocale (lichid)
AspK: MgStear	AspMg: MgStear	OrK: MgStear	Spir: MgStear
AspK: Tween 60	AspMg: Tween 60	OrK: Tween 60	Spir: Tween 60
AspK: Tween 80	AspMg: Tween 80	OrK: Tween 80	Spir: Tween 80
AspK: PEG 400	AspMg: PEG 400	OrK: PEG 400	Spir: PEG 400
AspK: PEG 4000	AspMg: PEG 4000	OrK: PEG 4000	Spir: PEG 4000
AspK: CMC-Na	AspMg: CMC-Na	OrK: CMC-Na	Spir: CMC-Na
AspK: Metilparaben	AspMg: Metilparaben	OrK: Metilparaben	Spir: Metilparaben
AspK: Fructoză	AspMg: Fructoza	OrK: Fructoza	Spir: Fructoza
AspK: Lactoză	AspMg: Lactoza	OrK: Lactoza	Spir: Lactoza
AspK: Acid stearic	AspMg: Acid stearic	OrK: Acid stearic	Spir: Acid stearic

Calorimetrie diferențială cu scanare (DSC)

Analiza termică s-a bazat pe metodologia de cercetare a compatibilității prin DSC a principiilor active între ele și cu excipienții din produse farmaceutice combinate, publicată în articolul științific „*Development and Preclinical Evaluation of Fixed-Dose Capsules Containing Nicergoline, Piracetam, and Hawthorn Extract for Sensorineural Hearing Loss*” în revista *Pharmaceutics*, 2025, 17(8): 1017, indexată PubMed, cu Impact Factor 6.9 și CiteScore 10.0, DOI:10.3390/pharmaceutics17081017 (co-autor MAZUR, E.) [132].

Analiza compatibilității prin metoda DSC presupune înregistrarea termogramei pentru fiecare substanță activă și excipient, precum și pentru amestecurile lor. Interpretarea se realizează prin compararea termogramei DSC ale substanțelor individuale cu cele ale amestecurilor 1:1 (m/m). În aceste termograme, fiecare modificare a amestecurilor dintre componente, precum apariția, deplasarea sau dispariția vârfurilor endoterme sau exoterme, sau schimbări în entalpia de reacție, poate indica o posibilă incompatibilitate între componente. Cu toate acestea, pentru a preveni interpretările greșite, trebuie luat în considerare că interacțiunile observate la temperaturi înalte nu sunt întotdeauna relevante în condiții normale, iar o interacțiune solid-solid nu semnalează neapărat o incompatibilitate farmaceutică [16, 83].

Deși excipienții sunt adesea considerați aditivi inactivi, incluși în formularea medicamentelor pentru a facilita producția, administrarea și menținerea calității acestora, pot apărea interacțiuni cu substanțele active. Aceste incompatibilități, fie ele fizice, chimice sau biofarmaceutice, pot influența negativ procesul de fabricație, stabilitatea produsului, eliberarea substanței active, precum și siguranța și eficacitatea terapeutică a medicamentului.

Pregătirea probelor: se prepară amestecurile bicomponente mecanice în raport 1:1 (m/m), prin cântărirea a câte 0,05 g din fiecare component la balanța analitică electronică (Radwag) și apoi se omogenizează, utilizând un mojar și un pistil de agat. Din amestecul obținut se ia 2 mg și se procedează conform tehnicii de lucru.

Tehnica de lucru: 2 mg probă (SA, Ex sau amestec) se plasează într-un creuzet de aluminiu, de capacitate 100μL, după care capacul se fixează și se închide cu ajutorul preseii. Creuzetul se perforază cu acul Mettler Toledo, se introduce în calorimetru DSC Mettler Toledo 822 într-o atmosferă de N₂ cu debit de 80 mL/min și se încălzește în intervalul 25-500 °C, cu o rată de încălzire de 10 °C/min. Ca referință se utilizează un creuzet gol de aluminiu, de o capacitate de 100μL. Aparatul se calibrează, folosind standardul de indiu.

Rezultatele se înregistrează sub forma de termograme DSC cu ajutorul software-ului STAR SW 12.10, utilizat pentru stocarea și prelucrarea datelor obținute. Termogramele DSC obținute din analiza SA individuale și a excipienților au fost comparate cu cele obținute din analiza amestecurilor binare, pentru a identifica eventualele interacțiuni între componente (Anexa 4).

Metoda și echipamentele utilizate au fost următoarele: creuzete de aluminiu de 100 μ L; balanța digitală Mettler Toledo cu sensibilitate de 0,00001 g; mojar și pistil de agat; presa Mettler Toledo; ac Mettler Toledo pentru perforarea capacelor creuzetelor; metoda DSC; Software STAR SW 12.10., calorimetru DSC Mettler Toledo 822 (figura 4).

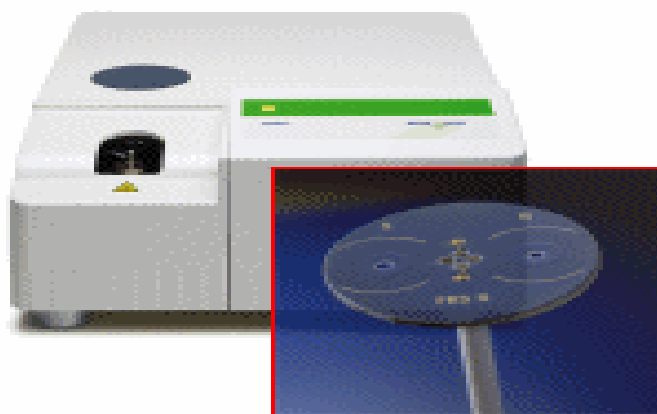


Figura 4. Calorimetrul DSC Mettler Toledo 822

Notă: Foto autor, Laboratorul Catedrei de Analiza medicamentului, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România

În rezultat, la analiza DSC au fost analizate 35 de probe, așa cum au fost expuse în tabelul 3. Aceste probe au inclus SA individuale, excipienți individuali, precum și amestecurile binare: SA-SA și SA-excipient (tabelul 3).

Tabelul 3. Probele supuse analizei calorimetrice diferențiale

Substanțe active (SA)		Excipienți		Amestec SA:SA (m:m)	
Aspartat de potasiu (AspK)		Celuloză microcristalină (MCC)		AspK: Spir	OrK: Spir
Aspartat de magneziu (AspMg)		Stearat de magneziu (MgStear)		AspK:AspMg	
Orotat de potasiu (OrK)		Acid citric		AspK:OrK	
Spironolactonă (Spir)		Manitol		AspMg: OrK	
		Zaharină		AspMg: Spir	
Amestecurile mecanice SA-Ex (1:1)					
AspK: MCC	AspMg: MCC	OrK: MCC	Spir: MCC		
AspK: MgStear	AspMg: MgStear	OrK: MgStear	Spir: MgStear		
AspK: Acid citric	AspMg: Acid citric	OrK: Acid citric	Spir: Acid citric		
AspK: Manitol	AspMg: Manitol	OrK: Manitol	Spir: Manitol		
AspK: Zaharină	AspMg: Zaharină	OrK: Zaharină	Spir: Zaharină		

Anumite aspectele acestui studiu au fost reflectate în lucrările de absolvire „Studii DSC în elaborarea de comprimate cu efect hiperkalemiant” (Teona Alexandra, 2022) și „Caracterizarea DSC

a substanțelor active și a excipienților unei forme farmaceutice cu efect hiperkalemiant” (Oana-Cosmina Dumbravean, 2021), realizate sub conducerea conf. dr. farm. Lucia Maria Rus, în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România.

Spectroscopie de emisie atomică

Următoarea etapă a fost efectuată pentru analiza potasiului și magneziului din SA și amestecurile lor mecanice 1:1 (m/m) prin metoda spectroscopiei de emisie atomică, cu ajutorul aparatului spectrometrului de emisie atomică Agilent Technologies 5100 ICP-OES [143, 165].

A fost realizate determinările calitative și cantitative acestor elemente din SA, amestecurile între ele (amestecurile mecanice de aspartat de K, aspartat de Mg, orotat de K, 1:1).

Tehnica de lucru: 0,2 g probă se introduce în vasul de mineralizare, se adaugă 5 mL acid azotic concentrat (65%) și 1 mL apă oxigenată (30%) și se lasă timp de 2-5 min. Vasul se închide ermetic și se supune mineralizării în sistemul de digestie cu microunde Microwave Digestion System MGS Milestone, utilizând următorul program de lucru: timp de 45 min, temperatura până la 200 °C și presiune 100 bar. După răcirea vasului, conținutul vasului se dizolvă în 10 mL cu acid azotic 0,1 mol/L și se completează până la 25 mL, într-un balon cotat (Sol. A). Din Sol. A se ia 10ml și se introduce în spectrometrul de emisie atomică Agilent Technologies 5100 ICP-OES cu autosampler, prezentat în figura 5.a.

În timpul analizei, proba sub formă de aerosol se introduce în plasmă de argon (6000-10000 K), unde are loc desolvatarea, vaporizarea, atomizarea și excitarea atomilor. În plasmă de argon atomii absorb energie și trec din starea fundamentală în stări energice excitate. Deoarece stările excitate sunt instabile, la revenirea către niveluri energice inferioare, atomii emit radiații electromagnetice cu lungimi de undă caracteristice fiecărui element. Lumina emisă este analizată prin descompunerea sa spectrală în sistemul optic al aparatului, utilizând liniile spectrale de 766,49 - 769,90 nm pentru detectarea potasiului și 279,078 - 279,800 nm pentru detectarea magneziului. Intensitatea emisiei este proporțională cu concentrația elementului în proba. Determinările cantitative ale potasiului și magneziului se bazează pe curbele de calibrare interne integrate în aparat [138].

Toate rezultatele obținute, pentru AspK, AspMg și OrK, dar și pentru amestecurile acestora au fost prelucrate statistic.

Spectroscopie de absorbție atomică

Determinarea potasiului și magneziului din noul produs combinat a fost efectuată prin spectroscopie de absorbție atomică, utilizând spectrometrul AAS-1 Carl Zeiss (figura 5.b), din cadrul Laboratorului de Chimie-Apă al Institutului de Chimie, USM, Republica Moldova [9, 22, 78].

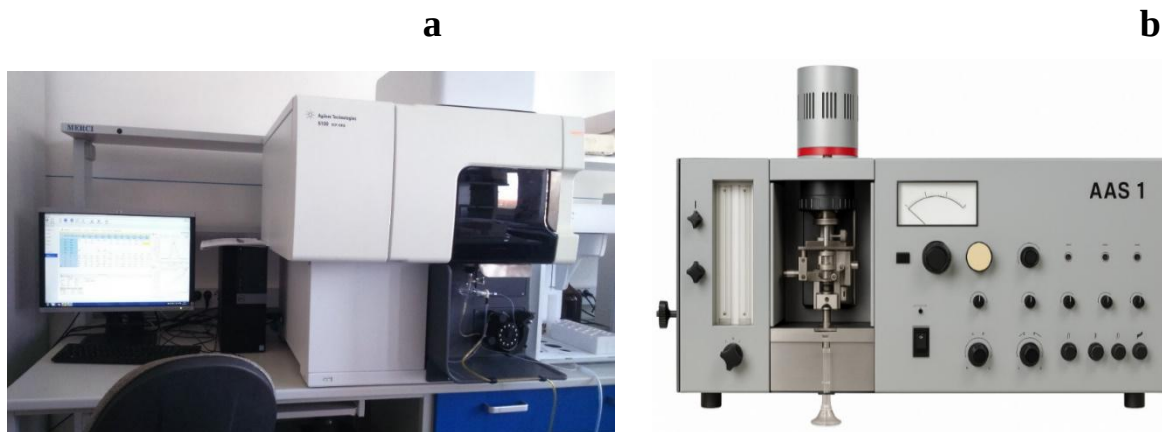


Figura 5. Spectrometrul Agilent Technologies 5100 ICP-OES (a) și Spectrometrul AAS-1 Carl Zeiss (b)

Notă: Foto autor, Laboratorul catedrei de Chimie Anorganică și Analitică a Universității din Debrecen, Ungaria (a) și Laboratorul de Chimie-Apă al Institutului de Chimie, USM, Republica Moldova (b)

Pentru analiza calitativă se determină lungimea de undă a radiațiilor absorbite (pentru Mg = 286 nm) și emisie (pentru K = 766 nm), care sunt caracteristice acestor metale, iar analiza cantitativă se face prin măsurarea intensității acestor radiații [9, 129, 138, 141].

Pregătirea probei:

- *uscare:* 0,5-2,0 g probă (SA, amestecuri SA-SA, amestec SA fără spironolactonă, amestecuri excipienților cu spironolactonă, dar și modelele produsului combinat nou) se ține în etuvă, la 100 °C±2 °C, timp de 2 h, se răcește în exsicator și se cântărește. Se continuă uscarea pe perioada de 1 h, urmate de răcire în exsicator și cântărire, până la obținerea masei constante;
- *mineralizare:* după uscare, proba este supusă mineralizării, folosind reșoul electric. Procesul de carbonizare este considerat finalizat, atunci când proba încetează să se umfle și fumul dispare (la final proba încetează să mai fumege și să se umfle). Carbonizarea probelor durează aproximativ 3-5 ore;
- *calcinare:* reziduurile uscate carbonizate sunt cenușate la cuptor cu mufă. În timpul procesului de calcinare, temperatura în cuptorul cu mufă crește treptat, crescând cu 50 °C la fiecare 30 min, până la 450 °C, iar mineralizarea continuă, până la obținerea unui reziduu de calcinare alb sau gri.
- *dizolvare:* la reziduu obținut, se adaugă 2 mL acid azotic concentrat (R) (65%), se încălzește atent la reșoul electric, se răcește și se completează cu apă la 50 mL, într-un balon cotat (Sol. A).

Tehnica de lucru pentru determinarea ionului magneziu: la 1 mL Sol. A se adaugă 10 mL clorură de lantanu 100 g/L (R) și se completează cu apă la 100 mL, într-un balon cotat. Soluția obținută, se introduce într-un sistem de atomizare - arzător cu flacără, unde soluția se pulverizează și se evaporă, unde atomii se excită și se detectează la $\lambda=286$ nm.

Concentrația elementului în probă, se determină folosind o curbă de calibrare, făcută pe soluțiile - standard cu conținut de magneziu de 1 mg/L, 2 mg/L, 3 mg/L și 4 mg/L ($R^2 > 0.99$).

Tehnica de lucru pentru determinarea ionului potasiu: 1 mL Sol. A se diluează cu apă până la 100 mL, într-un balon cotat. Soluția obținută se introduce într-un sistem de atomizare - arzător cu flacără, unde soluția se pulverizează și se evaporă, iar vaporii de potasiu sunt atomizați și detectați la $\lambda = 766$ nm.

Concentrația elementului în probă, se determină folosind o curbă de calibrare, făcută pe soluțiile - standard cu conținut de potasiu de 2,5 mg/L, 5 mg/L, 7,5 mg/L și 10 mg/L ($R^2 > 0.99$).

Se măsoară intensitatea emisiei și absorbției la diferite lungimi de undă (766 nm și respectiv, 286 nm) care este proporțională cu concentrația elementelor în probă, utilizând spectrometrul AAS-1 Carl Zeiss și gazul (propan:butan:aer). Pentru fiecare element a fost utilizată lungimea de undă specifică și a fost construită curba de calibrare. Rezultatele au fost prelucrate statistic.

Anumite aspecte ale studiului au fost reflectate în lucrare de absolvire „Elaborarea tehnicilor de dozare a magneziului din pulberea combinată și analiza comparativă a acestora” (Andronachi Gabriela, 2025).

2.4. Metode de studiu preclinic a pulberilor combinate cu potasiu

Investigațiile preclinice au fost aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, conform procesului-verbal nr. 57 din 12.04.2018 în Laboratorul de Evaluare Preclinică a Medicamentului al CDM.

Pentru studiile preclinice toxico-farmacologice au fost analizate dozele letale raportate în literatura de specialitate: $LD_{50}^{rat}_{AspK} = 7,9$ g/kg, $LD_{50}^{rat}_{AspMg} = 6,8$ g/kg, $LD_{50}^{rat}_{OrK} = 3,0$ g/kg, $LD_{50}^{rat}_{Spir} = 1,0$ g/kg [38, 133, 173, 174, 176, 177].

Pentru determinarea toxicității acute au fost efectuate studiile preclinice toxico-farmacologice pe 60 șoareci. În funcție de sex, animalele au fost împărțite în cinci loturi experimentale, fiecare constând din șase animale. Lotul I a prezentat grupul de control, ce a primit apă, în timp ce loturile II-V au primit suspensia de pulbere studiată preparată în doze de 100 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg și respectiv 1000 mg/kg, administrată prin gavaj (ra animale) și intraperitoneal (30 animale). Cantitatea de suspensie administrată a fost calculată în funcție de masa individuală a animalelor de laborator cântărite înainte de experiment. Animalele au fost supravegheate timp de 14 zile. Toxicitatea acută (TA) a fost determinată prin raportare la principiile metodei dozelor fixe cu stabilirea clasei toxice acute conform TG 423: *Acute Toxic Class Method*, recomandată de Organizația Economică pentru Cooperare și Dezvoltare (OECD), și după metoda *Kerber* [61, 124, 175].

Pentru studiile preclinice farmacologice pentru determinarea acțiunii de corecție a hipopotasemiei și evaluarea capacității antioxidante a pulberii elaborate au fost utilizați 24

șobolani albi de laborator, repartizați în 4 loturi a câte 6 animale (24 femele), timp de 21 zile. Lotul I a prezentat grupa de control, care a primit hrană obișnuită, lotul II - hrană ce conține 320 mg/kg/hrană de furosemid, pentru inducerea hipopotasemiei; lotul III - pe lângă furosemid (320 mg/kg de hrană, corespunzătoare unui aport estimat de aproximativ 32 mg/kg greutate corporală/zi) și aspartat de potasiu (288 mg/kg de hrană), lotul IV - suplimentar față de furosemid (320 mg/kg de hrană), pulberea combinată (2000 mg/kg de hrană). Doza de furosemid pentru a induce hipopotasemie a fost stabilită pe baza articolului științific [67, 77, 127].

Durata totală de monitorizare a animalelor în studiile efectuate a fost de 14 - 21 zile.

Din prima zi de administrare, animalele au fost sub monitorizare continuă. S-au înregistrat în mod regulat starea generală a animalelor, caracteristicile comportamentului lor, intensitatea și natura activității motorii, prezența și natura convulsiilor, coordonarea mișcărilor, tonusul mușchilor scheletici, răspunsul la stimuli tactili, durere sonore și luminoase, frecvență și profunzimea mișcărilor respiratorii, frecvența cardiacă, starea părului și a pielii, culoarea membranelor mucoase, dimensiunea pupilei, poziția cozii, cantitatea și consistența maselor fecale, frecvența urinării și culoarea urinei, consumul de alimente și apă, modificarea greutății corporale și alți indicatori, ce pot fi folosiți pentru a identifica efectele toxice.

Pentru determinarea toxicității acute a fost monitorizat numărul de decese înregistrate la fiecare doză de suspensie pulberii studiate. Pentru evaluarea concentrației potasiului și capacității antioxidante au fost efectuate investigații hematologice, incluzând parametri morfologici, biochimici și ai coagulării sângelui.

Anumite aspecte acestui studiu au fost reflectate în lucrarea de absolvire „Evaluarea proprietăților antioxidante asupra protecției celulare” (Culaxiz Anastasia, 2026).

2.5. Metode de analiză a proprietăților tehnologice ale pulberilor

Caracterizarea proprietăților tehnologice ale pulberilor, reprezintă o etapă esențială în dezvoltarea formelor farmaceutice solide, deoarece parametrii de curgere și compresibilitate influențează direct uniformitatea dozajului, reproductibilitatea procesului tehnologic și calitatea produsului finit. Evaluarea acestor proprietăți, permite estimarea comportamentului pulberilor în timpul manipulării, amestecării și dozării, contribuind la selectarea optimă a excipienților și la optimizarea compoziției formulative [6, 44, 45].

În acest scop, conform ICH Q4B (Annex13) proprietățile de curgere a pulberilor au fost investigate prin determinarea densității aparente și tasate, calculul indicelui Carr și al raportului Hausner, precum și prin evaluarea fluidității, utilizând metode standardizate specifice tehnologiei farmaceutice [42, 100, 107, 147, 164, 166].

Particularitățile de curgere a pulberilor au fost evaluate prin determinarea gradului de

compresibilitate Carr, calculat pe baza raportului dintre densitatea volumetrică inițială și densitatea volumetrică după tasare, utilizând dispozitivul ERWEKA SVM 221.

Tehnica de lucru: conform *Ph. Eur. 2.9.34*, pentru determinarea factorului de umplere, a densității aparente și a porozității, se ia aproximativ 20-50 cm³ de pulbere, care se încarcă în porții într-un cilindru de 250 mL al aparatului de tasare ERWEKA SVM 221 (figura 6.a).

Aparatul efectuează 300 bătăi/min, cu o înălțime a bătăii de 14 mm, și compactează pulberea timp de 3 min, după care se măsoară volumul acesteia. Procedura se repetă până la obținerea unui volum constant, iar diferența dintre două măsurări succesive trebuie să fie mai mică de 2 mL. Raportul dintre masa pulberii și volumul ocupat după tasare, reprezintă factorul de umplere (densitatea tasată, *Tapped Density*, D_c , g/cm³) și se calculează conform formulei 1:

$$D_c = \frac{m}{V_1} \quad (1)$$

unde: D_c - densitatea tasată, g/cm³;

m - masa pulberii, g;

V_1 - volumul probei după tasare în cilindru, cm³.

Densitatea inițială (aparentă) se determină după formula 2:

$$D_a = \frac{m}{V_0} \quad (2)$$

unde: D_a - densitatea aparentă, g/cm³;

m - masa pulberii, g;

V_0 - volumul probei până la tasare în cilindru, cm³.

Porozitatea internă (I_e) dintre particule reprezintă spațiul liber dintre particulele pulberii. Pulberile cu porozitate ridicată au o suprafață de contact extinsă cu solventul (de exemplu, lichidul gastrointestinal), ceea ce poate accelera dizolvarea SA. Se calculează conform formulei 3:

$$I_e = \left(\frac{D_c - D_a}{D_c \cdot D_a} \right) \quad (3)$$

Indicele Carr este strâns legat de capacitatea de curgere a pulberilor. În amestecurile în care există o interacțiune mai puternică între particule, diferența dintre densitatea tasată și densitatea aparentă devine mai mare, ceea ce determină creșterea valorii indicelui. Indicele Carr (I_C) se calculează conform formulei 4:

$$I_C = \frac{D_c - D_a}{D_c} \times 100\% \quad (4)$$

Raportul Hausner (Hausner Ratio, HR) este un indice utilizat pentru evaluarea capacității de curgere și de compactare a pulberilor în timpul manipulării și în procesul tehnologic. Raportul Hausner (RH) este raportul densității tasate (D_c) la densitatea aparentă înainte de tasare (D_a) și se determină prin formula 5:

$$RH = \frac{D_c}{D_a} \quad (5)$$

Capacitatea de fluiditate a pulberilor este o proprietate fizică importantă care descrie ușurința cu care pulberea se mișcă sau se alunecă într-un recipient în timpul procesului tehnologic. O capacitate bună de curgere este importantă pentru uniformitatea dozei și conținutului.

Tehnica de lucru: se cântărește o masă de aproximativ 30-100 g (cu o precizie de până la 0,01 g). Se deschide clapeta pâlniei vibratorie VP-12A, amestecul de pulbere cântărit se transferă în pâlnie, se pune în funcție pâlnia vibratorie și cronometrul simultan (figura 6.b); după 20 sec de tasare se deschide clapeta și se determină timpul de curgere a probei precise. Măsurările se repetă de 5 ori și se calculează media aritmetică a vitezei de curgere după formula 6:

$$C = \frac{m_x}{t_{med} \pm 20}, \text{ g/sec} \quad (6)$$

unde:

m - masa pulberii, g;

t_{med} - valoarea medie a timpului de curgere a pulberii, sec;

20 - timpul de pregătire, sec.



Figura 6. Aparatul de tasare ERWEKA SVM 221 (a) și Pâlnia vibratorie VP-12A (b)

Notă: Foto autor, Laboratorul Catedrei de Tehnologie a Medicamentelor

Măsurarea unghiului de înclinare natural se efectuează paralel cu determinarea timpului de fluiditate a pulberii. El reprezintă unghiul format de una din laturile conului de pulbere ce a curs pe un plan orizontal. Odată cu micșorarea unghiului de înclinare natural, capacitatea de curgere crește. Cu ajutorul riglei și al raportorului, se determină unghiul natural de înclinare. Un unghi mai mare de 45° indică o capacitate de fluiditate mai redusă.

Pentru interpretarea valorilor indicelui Carr, raportului Hausner, unghiului de înclinare și pentru aprecierea capacității de fluiditate a pulberilor analizate, s-a utilizat clasificarea prezentată în tabelul 4, care corelează intervalele acestor parametri cu comportamentul de curgere al sistemelor pulverulente.

Anumite aspecte acestui studiu au fost reflectate în lucrare de absolvire „Studii de elaborare și analiză a pulberii combinate cu aplicare în hipopotasemie” (Caraman Augustina, 2024).

Tabelul 4. Relația dintre indicele Carr, raportul Hausner, unghiul de înclinare și capacitatea de curgere a pulberilor

Indicele Carr (%)	Raportul Hausner	Unghiul de înclinare	Capacitatea de curgere
<10	1,00-1,11	25-30	Excelentă
11-15	1,12-1,18	31-35	Bună
16-20	1,19-1,25	36-40	Destul de bună
21-25	1,26-1,34	41-45	Acceptabilă
26-31	1,35-1,45	46-55	Slabă
32-37	1,46-1,59	56-65	Foarte slabă
>38	>1.6	>65	Foarte puțin slabă

2.6. Analiza datelor și metode statistice

Toate datele cu rezultatele experimentale obținute au fost prezentate în forma de tabele Excel (Microsoft Excel 2010), cu ajutorul căruia au fost efectuate calculele pe baza formulelor corespunzătoare. Datele finale de dozare SA au fost prelucrate statistic utilizând Excel și programul IBM SPSS Statistics, versiunea 27.0.1 pentru analiza descriptivă, ce include parametrii statistici: media aritmetică ($\bar{X}$), mediana (Me), intervalul de încredere la 95% (ÎÎ 95%), abaterea standard (SD), abaterea standard relativă (RSD, %), intervalul intercuartilic (IQR), precum și valorile minime ($X_{\min}$) și maxime ($X_{\max}$).

Validarea metodelor de dozare a substanțelor active din formele farmaceutice combinate a fost realizată în conformitate cu recomandările ghidului ICH Q2(R1), în vigoare la etapa realizării studiilor de validare. Au fost evaluați principalii parametri de validare, și anume: limita de detecție, limita de cuantificare, liniaritatea, selectivitatea, exactitatea, precizia, specificitatea, robustețea și stabilitatea soluțiilor analitice. Limita de detecție și limita de cuantificare au fost calculate pe baza deviației standard a intercepției și a pantei drepte de calibrare, utilizând relațiile $LOD = 3,3 \cdot SD/a$ și $LOQ = 10 \cdot SD/a$ (SD - abaterea standard, a - panta drepte de calibrare).

Exactitatea metodei a fost verificată la trei niveluri de concentrație (80%, 100% și 120%) prin metoda adaosului standard ($RSD \leq 2\%$). Precizia metodei a fost apreciată prin determinarea repetabilității (6 determinări la nivelul de 100% în aceleași condiții) și a preciziei intermediare prin determinări efectuate în zile diferite ($RSD \leq 2\%$).

Specificitatea a fost evaluată utilizând probe placebo, care conțineau doar excipienți, iar robustețea a fost analizată prin studierea efectului unor variații minore ale condițiilor experimentale, cum ar fi lungimea de undă, diferiți solvenți, debitul fazei mobile.

Pentru studiile preclinice se determină normalitatea distribuției datelor prin testul Shapiro-Wilk, iar omogenitatea - prin testul Levene. Dacă la compararea rezultatelor studiilor preclinice prin testul Shapiro-Wilk normalitatea distribuției datelor a fost cu $p \leq 0,05$, rezultă o distribuție

anormală a datelor. Atunci pentru compararea a două grupuri independente cu distribuție anormală, se aplică testul neparametric Mann-Whitney U, iar pentru compararea a mai mult de două grupuri, s-a utilizat testul Kruskal-Wallis. În cazul identificării unor diferențe semnificative, au fost efectuate analize Post-Hoc pentru comparații multiple, cu ajustarea corespunzătoare a nivelului de semnificație. Dacă pentru testul Shapiro-Wilk s-au obținut valori $p \geq 0,05$, distribuția datelor se consideră normală și pentru test Levene $p \geq 0,05$, ce indică omogenitatea datelor la nivel de încredere 95%, atunci se aplică testul t-Student pentru compararea mediilor între două grupuri referitor la semnificația diferențelor între ele, iar pentru compararea a mai mult de două grupuri a fost utilizată analiza variației unidirecțională (One-Way ANOVA), utilizând programul IBM SPSS Statistics 27.

Pentru analiza parametrilor tehnologici (densitatea aparentă și densitatea tasată, indicele Carr, raportul Hausner, unghiul de înclinare și viteza de curgere a pulberilor) a fost calculată media, abaterea standard (SD) și deviația standard relativă (RSD, %) în vederea evaluării reproductibilității și variabilității determinărilor. O valoare a $RSD \leq 5\%$ a fost considerată acceptabilă pentru parametri tehnologici, indicând o bună precizie și omogenitate a sistemului analizat.

Capitolul 2 conține materialul și metodologia utilizată pentru elaborarea, analiza și controlul pulberii combinate, ce conține aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă. Au fost folosite substanțe active, excipienți, reactivi cu certificate de calitate respective, dar și un șir de aparataje de analiză chimică și fizico-chimică folosite la diferite etape de cercetare în laborator. Substanțele active și standardele de referință au fost selectate din surse certificate, iar excipienții au fost aleși în scopul obținerii unei pulberi stabile, omogene și conforme cerințelor tehnologice.

Aparatele de analiză fizico-chimică au fost folosite în studii sunt: spectrofotometre UV-Vis (Agilent 8453, Shimadzu 1800), cromatografe de lichide HPLC cu detectori UV-Vis și fluorimetric (Shimadzu LC-20A, Agilent 1100, Agilent 1260), spectrometre FTIR cu ATR (Perkin Elmer Spectrum Two cu ATR), calorimetru diferențial cu scanare (Mettler Toledo DSC 822), Spectrometre ICP-OES (Agilent Technologies 5100 ICP-OES) și de absorbție/emisie atomică (Carl Zeiss AAS-1) și dispozitive pentru determinarea parametrilor tehnologici ai pulberilor: aparat de tasare ERWEKA SVM 221, pâlnie vibratorie VP12A cu raportor și dispozitiv de cernere cu vibrații Vibrotechnik; pentru efectuarea testelor de cedare *in vitro* a fost folosit aparatul de dizolvare Electrolab TDT-8 Dissolution Tester (ChemLab, Belgia) cu 8 poziții și vase cu volumul de 1000 mL; pH-metru, balanțe analitice și cuptor cu mufă. Utilizarea combinată a acestor tehnici a permis o analiză avansată a produsului combinat, din punct de vedere fizico-chimic, analitic, tehnologic.

Metodele experimentale aplicate includ atât reacții chimice clasice de identificare, cât și tehnici moderne de analiză instrumentală. Identificarea calitativă a componentelor din forma farmaceutică s-a realizat prin reacții specifice pentru ionii de potasiu și magneziu, pentru aspartat, orotat și spironolactonă, obținându-se efecte analitice caracteristice, precum formarea precipitatelor și colorației respective, ce confirmă prezența fiecărei substanțe active în pulbere.

Pentru controlul cantitativ al SA din forma farmaceutică, au fost aplicate metode chimice (titrimetrice) și fizico-chimice (spectrofotometrice, cromatografice). Aspartatul de magneziu a fost dozat prin metoda complexometrică cu Edetat disodic în mediu amoniacal, iar aspartatul de potasiu prin titrare formolică după Sierens. Orotatul de potasiu și spironolactona au fost determinate prin spectrofotometria UV-Vis, după optimizarea solvenților, a lungimilor de undă și a condițiilor de preparare a soluțiilor standard și a probelor. Metodele propuse asigură selectivitate, sensibilitate și precizie corespunzătoare pentru determinarea substanțelor active.

Un aspect important al capitolului îl reprezintă studiile de compatibilitate între substanțele active și excipienți. Spectroscopia FTIR cu ATR a fost utilizată pentru înregistrarea spectrelor substanțelor pure și ale amestecurilor mecanice în raport 1:1 (m/m). Interpretarea rezultatelor s-a realizat prin compararea benzilor de absorbție, suprapunerea acestora indicând păstrarea identității chimice, iar modificările semnificative fiind considerate sugestive pentru posibile interacțiuni între componente. Analiza FTIR a fost completată prin DSC, care a permis evaluarea compatibilității prin compararea termogramelor substanțelor pure și ale amestecurilor, urmărindu-se modificările punctelor de topire, ale formelor de vârf și ale valorilor entalpiei.

Determinarea conținutului de potasiu și magneziu în substanțele active, amestecuri și modele de produs, a fost realizată prin spectroscopie de emisie atomică (ICP-AES) și spectroscopie de absorbție atomică (AAS). Pregătirea probelor a inclus etape de uscare, mineralizare, calcinare și dizolvare, iar determinările au fost efectuate la lungimi de undă specifice fiecărui element. Curbele de calibrare obținute au permis evaluarea corectă și reproductibilă a conținutului real de metale în sistemele analizate.

Capitolul cuprinde, de asemenea, o prezentare generală a studiilor preclinice, cu accent pe evaluarea toxicității acute și a efectului farmacoterapeutic al pulberii combinate la animale de laborator. Sunt descrise criteriile de alegere a dozelor, raportarea la valorile LD₅₀ din literatură, calea de administrare prin gavaj și intraperitoneală, durata perioadei de observație și parametrii monitorizați. Se atestă respectarea normelor etice privind utilizarea animalelor de laborator și necesitatea unei monitorizări atente pentru aprecierea siguranței preparatului.

Datele obținute urmează a fi prelucrate statistic, utilizând programe specializate și parametrii necesari, pentru a asigura exactitatea și precizia datelor obținute.

Per ansamblu, capitolul 2 constituie fundamentul metodologic al tezei de doctor, definind clar

materialele, aparatura și procedurile care au stat la baza obținerii și interpretării rezultatelor experimentale.

3. PREFORMULAREA, FORMULAREA, OPTIMIZAREA ȘI TEHNOLOGIA PULBERII COMBinate PENTRU TRATAMENTUL HIPOPOTASEMIEI

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

În prezent, medicamentele combinate reprezintă aproximativ o treime din medicamentele utilizate în practica generală și o cincime din terapia spitalicească. Suplimentele alimentare cu conținut de potasiu sunt în mare cantitate prezente, atât pe piața Republicii Moldova, cât și la nivel mondial. În ceea ce privește medicamentele însă, conform Nomenclatorului Republicii Moldova, sunt mai puține la număr [5, 51, 179].

Dintre toate preparatele cu săruri de potasiu administrate per os, aproximativ 25% sunt reprezentate de forme monocomponente (de exemplu, iodura de potasiu și clorura de potasiu), iar 75% constituie preparate combinate, dintre care circa 83% includ asocieri cu săruri de magneziu [120, 179].

Au fost analizate produse cu conținut de potasiu sub formă de diferite tipuri de săruri care se folosesc la diferite stadii de hipopotasemie (figura 7) [96].

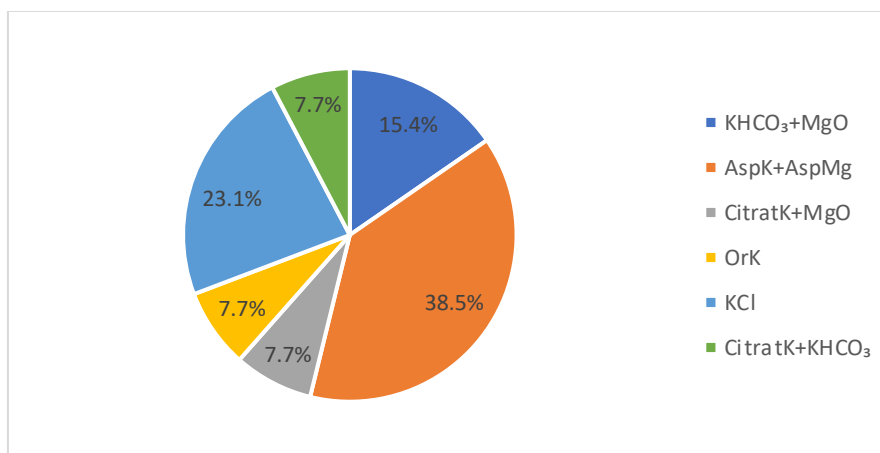


Figura 7. Distribuția procentuală a sărurilor de potasiu utilizate în tratamentul hipopotasemiei în Republica Moldova, %

Actualmente predomină preparatele cu conținut de potasiu sub formă de sare a aspartatului. Este cunoscut faptul că AspK este activ în forma de stereoizomer levogir, ce a fost dovedit prin studiile clinice, unde pacienților, care administrau simultan furosemid și digoxină, li s-au introdus timp de 14 zile L-aspartat de K și Mg, D-aspartat de K și Mg și D, L-aspartat de K și Mg în doză de 100 mg/kg (i.v). S-a demonstrat că L-aspartatul de K și Mg compensează cel mai mult deficitul acestor ioni în organism comparativ cu ceilalți stereoizomeri de aspartat [28, 87, 117, 121, 149, 161, 168].

Ministerul Sănătății al RM a acordat o atenție deosebită nivelului de aprovizionare a pieței de către medicamentele generice, vânzarea cărora predomină din cauza prețului mult mai redus. În perioada analizată, vânzările de preparat original au fost devansate de cele generice. Conform Nomenclatorului Republicii Moldova, accesat la data de 27 decembrie 2025, piața farmaceutică din țară dispune de un asortiment de medicamente cu conținut de potasiu în forma farmaceutică perorală (tabelul 5) [179].

Tabelul 5. Medicamentele și suplimentele alimentare cu conținut de potasiu în forma farmaceutică perorală

Denumirea	Sarea de potasiu	Forma farmaceutică	Doza	Doza de K elementar
Iodomarin 100	Iodură de potasiu	comp.	100μg	23,55μg
Iodomarin 200	Iodură de potasiu	comp.	200 μg	47,10μg
Zdrovit Anticârcel	Hidrogenocarbonat de potasiu (Oxid de magneziu)	comp.	70 mg (50 mg)	27,32mg (30.16mgMg ²⁺)
Doppelherz Cârcel Stop	Bicarbonat de potasiu (Oxid de magneziu)	comp.	300 mg (300 mg)	117,12mg (180.97mgMg ²⁺)
Asparkardin	D,L-aspartat monopotasice hemihidrat (D, L - aspartat de magneziu tetrahidrat)	comp.	180 mg (180 mg)	39,05mg (19.52mgMg ²⁺)
Panangin	Aspartat de potasiu (Aspartate de magneziu)	comp.	158 mg (140 mg)	36,08mg (10,96mgMg ²⁺)
Panangin® Forte	Aspartat de potasiu (Aspartate de magneziu)	comp.	316 mg (280 mg)	72,17mg (21.92mgMg ²⁺)
Miostenil	Aspartat de potasiu (Aspartate de magneziu)	comp.	250 mg (250 mg)	57.10mg (19.57mgMg ²⁺)
Doppelherz aktiv Magneziu+ Potasiu	Citrat de potasiu (Oxid de magneziu)	comp.eferv.	300 mg (300 mg)	114,85mg (180.97mgMg ²⁺)
Kalinar	Citrat monohidrat de potasiu (C ₆ H ₅ K ₃ O ₇ · H ₂ O) Hidrocarbonat de potasiu	comp.eferv.	2170mg 2057mg	830,77mg 803,08mg
Immuno- Energy	Citrat de potasiu (Glicerofosfat de magneziu, vit C, B ₆)	sachet	833mg (855)	318.91mg (94mgMg ²⁺)
Orotat de potasiu	Orotat de potasiu,	comp.	500 mg	100,67mg
KCl	Clorura de potasiu	comp.retard	750mg	393,26mg
KCl	Clorura de potasiu	comp.retard	1000mg	524,35mg
KCl	Clorura de potasiu	comp.retard	1500mg	786,52mg
Magnez	Clorura de potasiu (Citrat de magneziu, B ₆)	comp.	143mg	74,98mg (70 mgMg ²⁺)

Conform Nomenclatorului Republicii Moldova, accesat la data de 27 decembrie 2025, piața farmaceutică din țară dispune de cinci medicamente cu conținut de potasiu în forma de soluția parenterală, destinată administrării prin perfuzie intravenoasă (tabelul 6) [179].

Tabelul 6. Medicamentele cu conținut de potasiu în forma farmaceutică parenterală

Denumirea	Sarea de potasiu	Doza de sare a K, mg/mL	Doza de K elementar, mg
KCl (China)	Clorura de potasiu	40mg/mL -10ml	209,7
		75mg/mL -20ml	786,2
KCl (Moldova)	Clorura de potasiu	40mg/mL -10ml	209,7
		150 mg/mL --20ml	1573,0
Panangin (Ungaria)	Aspartat de potasiu (Aspartat de magneziu)	45,2 mg/mL -10ml (40,0 mg/mL -10ml)	103,2 (33,7mgMg ²⁺)
Asparcam-Farmak® (Ucraina)	Aspartat de potasiu (Aspartat de magneziu)	45,2 mg/mL -5,10,20ml (40,0mg/mL 5,10,20ml)	103,2 (33,7mgMg ²⁺)
Soluție Ringer (China)	Clorură de sodiu + Clorură de potasiu + Clorură de calciu	8,6 mg/0,3 mg/0,33 mg/mL -500ml	78,0

3.2. Studii de preformulare a pulberii combinate cu AspK, AspMg, OrK și Spir

3.2.1. Evaluarea compatibilității SA, între ele și cu excipienții prin metoda FTIR și DSC

Au fost înregistrate și evaluate FTIR spectrele ale SA individuale, fiind constatat un comportament spectral corelat perfect cu spectrele standardelor de referință, și cu cele descrise în literatura de specialitate și sunt prezentate în Anexa 1 [109, 132].

Tehnica de lucru: procedura implică pregătirea suprafeței cristalului, aplicarea probei, ajustarea presiunii și scanarea spectrului, iar la final curățarea echipamentului cu izopropanol.

Analiza include înregistrarea spectrelor și a amestecurilor mecanice SA-SA (1:1), oferind informații despre structura chimică și posibile interacțiuni dintre componente (Anexa 2).

Pregătirea probelor: au fost pregătite amestecurile mecanice amestecate în raport 1:1 (m/m), prin cântărirea a câte 0,05 g substanță la balanța analitică electronică (Radwag), folosind mojar și pistil special de agat.

Spectrul FTIR al amestecului AspK-AspMg prezintă o lărgire pronunțată a benzii NH₂ în intervalul 3000-3300 cm⁻¹, indicând formarea unor legături de hidrogen între grupele amino și carboxilat ale celor doi compuși. Apariția unei benzi slabe în regiunea 500-600 cm⁻¹ sugerează interacțiuni de tip Mg-O, specifice unei tendințe de coordonare a ionului Mg²⁺. Reducerea diferenței dintre benzile $\nu_{asim}(\text{COO}^-)$ și $\nu_{sim}(\text{COO}^-)$ confirmă reorganizarea modului de coordonare al grupărilor carboxilat. Spectrele FTIR arată că fiecare substanță activă își menține benzile caracteristice în amestecul analizat. Lipsa benzilor noi și deplasările nesemnificative indică faptul că nu are loc formarea unor compuși noi, iar asocierea componentelor se realizează prin interacțiuni fizice, nu chimice. Acest fapt indică absența formării unor noi produse chimice (figura 8.a).

Pentru amestecul bicomponent mecanic 1:1 (m/m) AspK-OrK, spectrele FTIR arată suprapunerea și lărgirea benzilor COO⁻, în jurul valorilor de aproximativ 1560 și 1400 cm⁻¹,

fenomen atribuit ecranării electrostatice exercitate de ionul K^+ . Intensitatea redusă a benzii $C=O$ lactamice, în jur de 1690 cm^{-1} , sugerează participarea carbonilului la formarea de legături de hidrogen cu aspartatul. Lărgirea zonei din jurul valorii de 3100 cm^{-1} confirmă prezența interacțiunilor intramoleculare slabe (figura 8.b). Pentru confirmarea compatibilității a fost necesară analiza DSC.

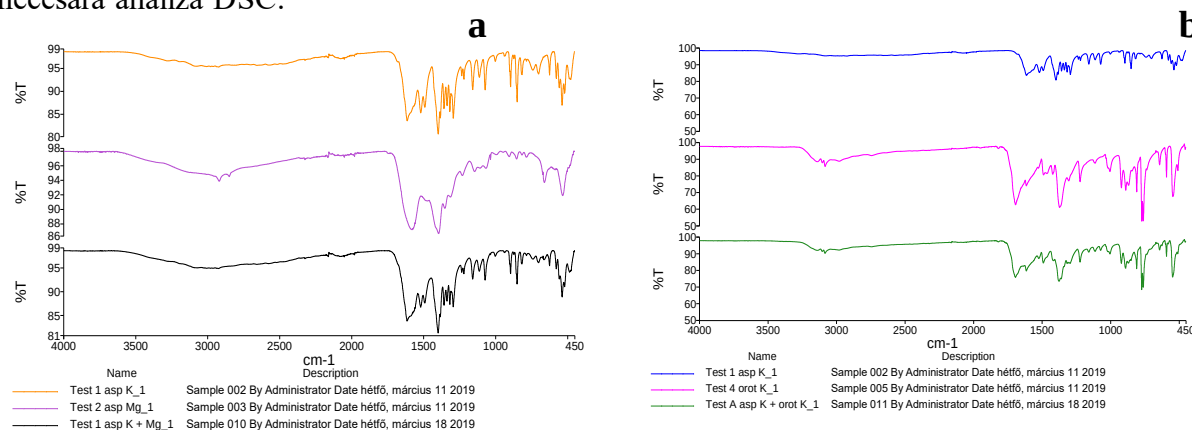


Figura 8. Spectrele FTIR ale SA individuale și ale amestecurilor binare mecanice 1:1 (m/m) ale AspK cu AspMg (a) și cu OrK (b)

Pentru amestecul AspMg-OrK, spectrele FTIR evidențiază tendința ionului Mg^{2+} de a se coordona cu grupele COO^- și $C=O$ ale orotatului. Aceasta este indicată de deplasarea benzii $\nu_{asim}(COO^-)$ spre aproximativ 1520 cm^{-1} și de reducerea intensității benzii $C=O$ lactamice. O bandă slabă în jurul valorii de 500 cm^{-1} susține prezența interacțiunilor $Mg-O$ (figura 9.a).

Spectrul FTIR al amestecului AspMg-Spir evidențiază unele modificări spectrale care pot sugera interacțiuni intermoleculare. Se observă deplasarea benzii de vibrație asimetrică $\nu_{asim}(COO^-)$ de la 1571 la 1617 cm^{-1} , precum și lărgirea benzii corespunzătoare grupării NH_2 , modificări ce pot fi asociate cu posibile interacțiuni slabe ionului a Mg^{2+} și cu formarea unor legături de hidrogen. De asemenea, dispar benzile caracteristice AspMg la 3034 și 1571 cm^{-1} , iar alte benzi specifice acestuia prezintă deplasări ($1392 \rightarrow 1373\text{ cm}^{-1}$ și $2643 \rightarrow 2634\text{ cm}^{-1}$), ceea ce reflectă modificări ale mediului vibrațional al grupărilor funcționale implicate. Totuși, benzile caracteristice grupărilor carbonil ($C=O$) ale spironolactonei rămân practic nemodificate, ceea ce nu modifică formarea unor noi specii chimice. În ansamblu, datele spectrale sugerează existența unor interacțiuni predominante de natură fizică, fără evidențe clare ale unor reacții chimice între componente (figura 9.b).

În amestecul AspK-Spir, spectrele FTIR indică păstrarea benzilor caracteristice fără apariția unor semnale noi, ceea ce demonstrează absența reacțiilor chimice. Ușoarele modificări ale benzilor $C=O$ ale spironolactonei și lărgirea benzii NH_2 a aspartatului reflectă interacțiuni slabe, de tip legături de hidrogen (figura 10.a).

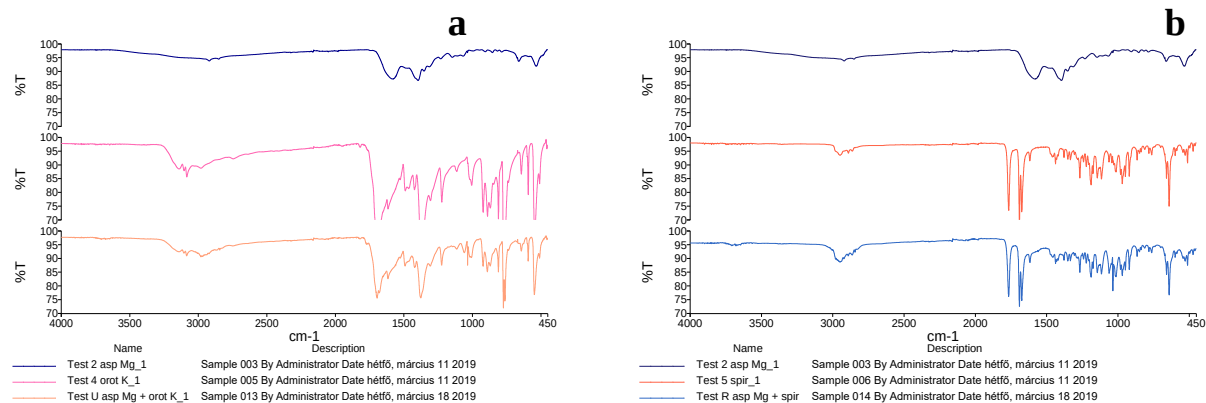


Figura 9. Spectrele FTIR ale SA individuale și ale amestecurilor binare mecanice 1:1 (m/m) ale AspMg cu OrK (a) și cu Spir (b)

Pentru amestecul OrK-Spir, spectrele FTIR arată perturbări minore ale benzilor C=O în intervalul 1670-1680 cm⁻¹ și lărgirea benzilor COO⁻ și O-H/N-H în jurul valorii de 3100 cm⁻¹. Aceste modificări sunt compatibile cu formarea unor punți de hidrogen și suprapuneri vibraționale, fără apariția unor compuși noi. Compatibilitatea fizico-chimică între cele două substanțe este bună (figura 10.b).

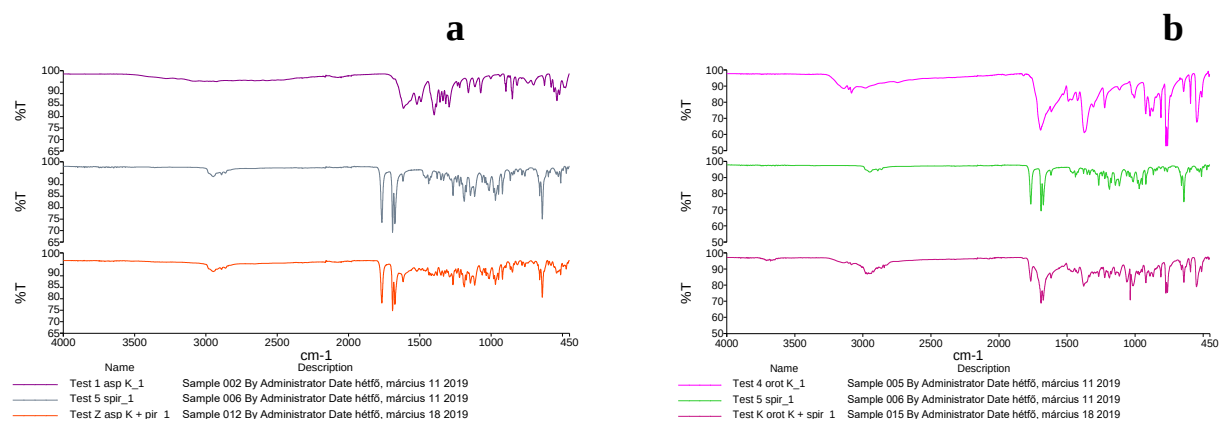


Figura 10. Spectrele FTIR ale SA individuale și ale amestecurilor binare mecanice 1:1 (m/m) ale Spir cu AspK (a) și cu OrK (b)

Caracteristica spectrelor substanțelor auxiliare individuale și în amestecuri binare

Au fost înregistrate și evaluate spectrele Ex individuali, (17 spectre), fiind constatat un comportament spectral corelat perfect cu spectrele standardelor de referință pentru Ex și cu cele descrise în literatura de specialitate, prezentate în Anexa 3 [89, 103, 132].

Spectrele amestecurilor mecanice 1:1 (m/m) SA-Ex (68 spectre) au fost analizate și interpretate prin suprapunerea spectrelor FTIR.

În amestecul AspK-MCC, toate benzile caracteristice se păstrează, fiind observate doar mici suprapuneri între O-H (MCC) și NH₃⁺ (AspK), precum și ușoare variații ale intensității benzilor COO⁻. Absența modificărilor majore (898, 1157 cm⁻¹ pentru MCC și 1600/1400 cm⁻¹ pentru AspK) confirmă compatibilitatea fizico-chimică (figura 11.a).

Pentru amestecul AspMg-MCC s-a remarcat lărgirea benzii O-H în jur de 3300 cm^{-1} , alături de mici deplasări ale benzilor NH_3^+ și COO^- . Aceste modificări sugerează interacțiuni slabe, în principal legături de hidrogen sau coordonări cu Mg^{2+} . Spectrul nu prezintă benzi noi, ceea ce indică lipsa unor reacții chimice (figura 11.b).

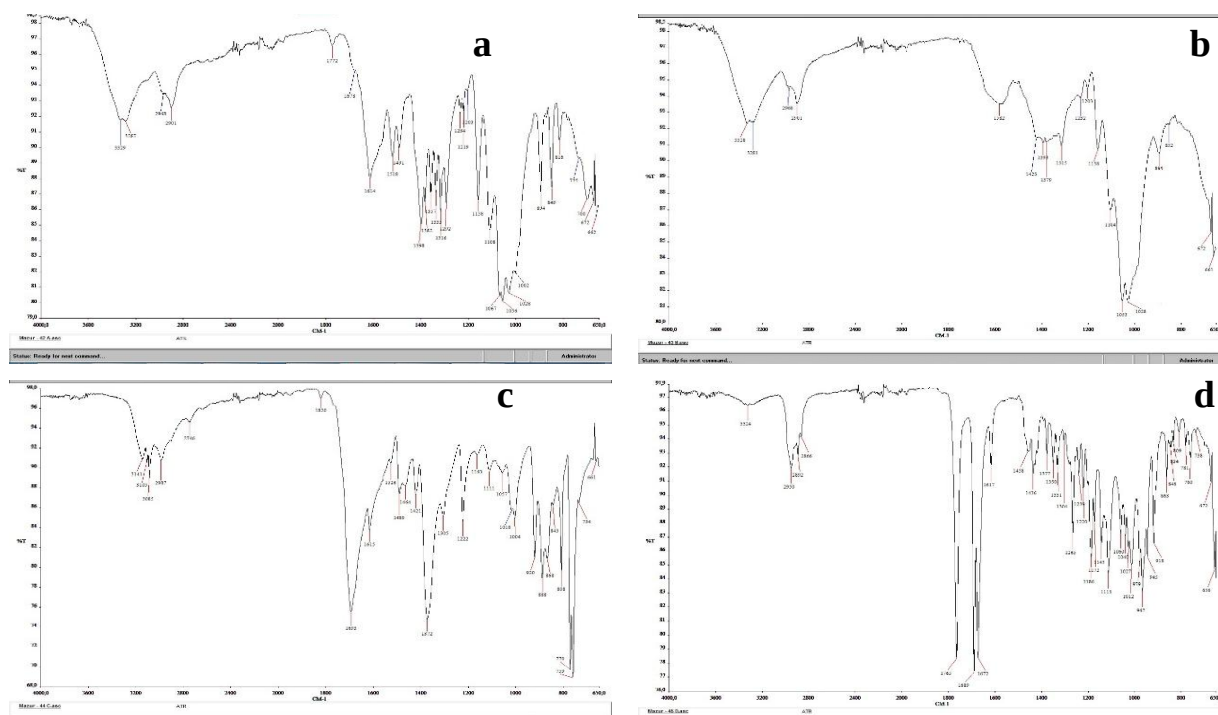


Figura 11. Spectrele FTIR ale amestecurilor binare 1:1 (m/m) ale celulozei microcristaline cu AspK (a), AspMg (b), OrK (c) și Spir (d)

În cazul OrK-MCC, spectrele au arătat deplasări ușoare ale benzilor O-H ale celulozei și ale benzii N-H ale orotatului ($\sim 10\text{ cm}^{-1}$), precum și variații moderate ale intensității la 1400 și 898 cm^{-1} . Aceste rezultate indică formarea unor legături de hidrogen, fără dovezi de degradare sau incompatibilitate (figura 11.c).

Pentru amestecul Spir-MCC, toate benzile caracteristice ale celor două componente sunt prezente. Lărgirea și deplasarea mică a benzii O-H ($3341 \rightarrow 3324\text{ cm}^{-1}$), precum și interacțiunile cu banda carbonilului spironolactonei (1764 cm^{-1}), sugerează interacțiuni fizice de tip legături de hidrogen. Lipsa unor benzi noi confirmă o bună compatibilitate chimică (figura 11.d).

Analiza spectrelor FTIR ale amestecurilor binare acid stearic-SA evidențiază menținerea principalelor benzi caracteristice fiecărui component, cu deplasări minore ale poziției și modificări reduse de intensitate.

În cazul amestecului acid stearic-AspK, se păstrează benzile specifice acidului stearic (2915 și 2848 cm^{-1} - C-H; 1690 cm^{-1} - C=O), precum și benzile carboxilatului aspartatului (≈ 1600 - 1540 și $\approx 1390\text{ cm}^{-1}$). Atenuarea benzilor din domeniul 3300 - 3000 cm^{-1} sugerează implicarea grupărilor polare în interacțiuni intermoleculare, fără apariția unor benzi noi, ceea ce indică compatibilitatea componentelor (figura 12.a).

Pentru amestecul acid stearic-AspMg se constată dispariția benzilor din domeniul 3300-3000 cm^{-1} și deplasări ușoare în regiunea 1700-1390 cm^{-1} , fără formarea unor noi semnale, confirmând compatibilitatea (figura 12.b).

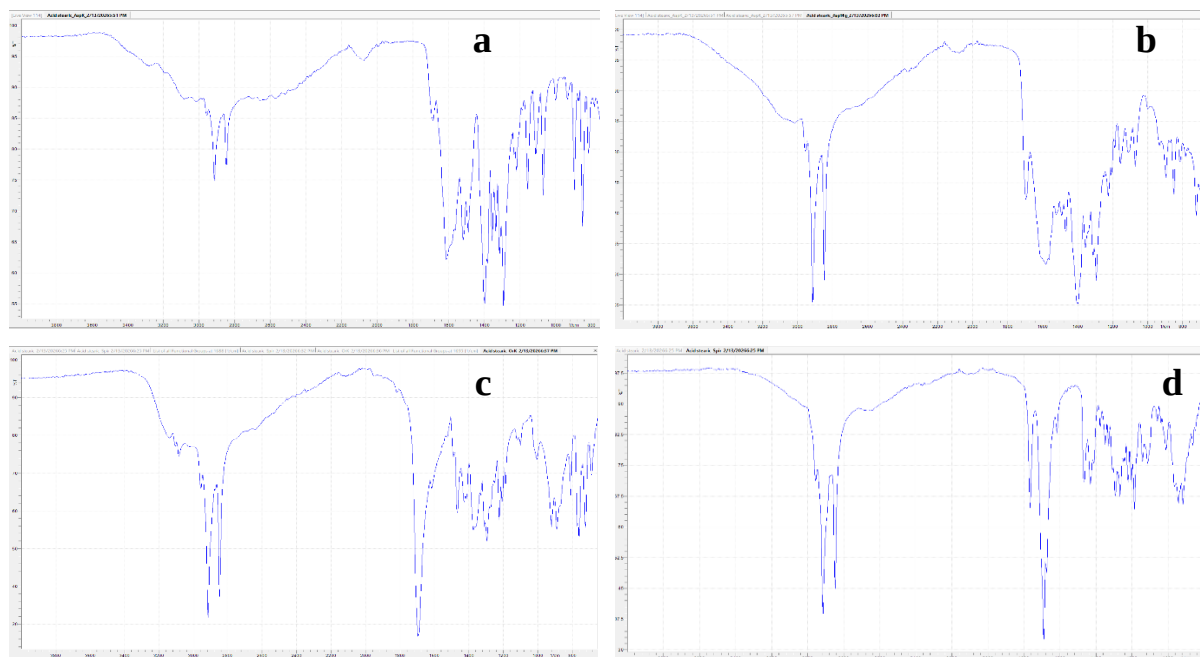


Figura 12. Spectrele FTIR ale amestecurilor binare 1:1 (m/m) ale acidului stearic cu AspK (a), AspMg (b), OrK (c) și Spir (d)

În amestecul acid stearic-OrK se observă suprapunerea benzilor în regiunea 1600-1400 cm^{-1} și o deplasare nesemnificativă a benzii carbonilice ($\sim 1694 \text{ cm}^{-1}$), sugerând interacțiuni intermoleculare slabe (figura 12.c).

Pentru amestecul acid stearic-Spir, benzile C-H (2915 și 2848 cm^{-1}) și benzile carbonilice ale spironolactonei (1766-1686 cm^{-1}) se mențin, cu suprapuneri în domeniul 1466-800 cm^{-1} . Absența benzilor noi indică lipsa reacțiilor chimice și compatibilitatea componentelor (figura 12.d).

În amestecul mecanic al aromatizatorului de lămâie cu AspK s-a observat dispariția benzilor la 3195, 3075, 3010 și 2980 cm^{-1} , corespunzătoare vibrațiilor N-H și C-H, modificări ce sugerează interacțiuni intermoleculare slabe, fără apariția unor benzi noi (figura 13.a); cu AspMg dispar benzile la 3034 și 2643 cm^{-1} , iar banda caracteristică limonenului se deplasează semnificativ de la 3295 la 3223 cm^{-1} , indicând o modificare a mediului vibrațional și interacțiuni fizico-chimice mai pronunțate (figura 13.b); cu OrK s-au constatat doar deplasări minore ale benzilor, inclusiv mutarea de la 3295 la 3142 cm^{-1} , structura spectrală a componentelor rămânând în mare parte conservată (figura 13.c); cu Spir dispăre doar banda la 3295 cm^{-1} , fără alte modificări relevante (figura 13.d).

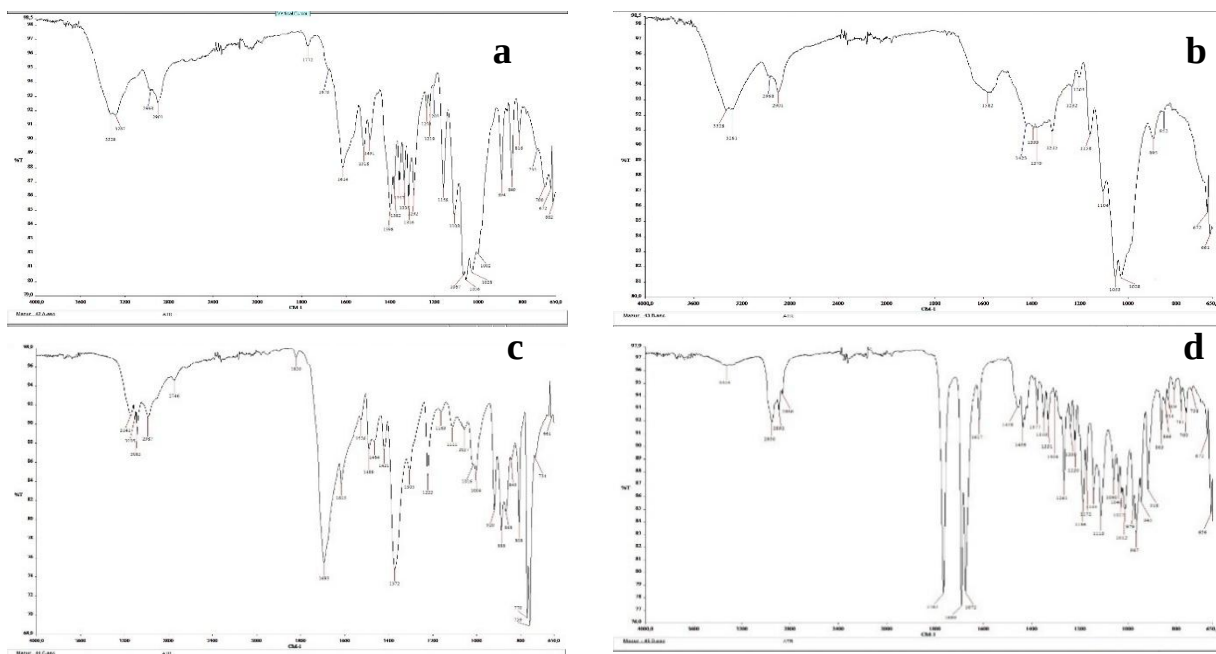


Figura 13. Spectrele FTIR ale amestecurilor binare 1:1 (m/m) ale aromatizantului de lămâie (limonen) cu AspK (a), AspMg (b), OrK (c) și Spir (d)

Nu au fost identificate benzi noi care să indice reacții chimice. În ansamblu, aromatizantul de lămâie prezintă o compatibilitate bună cu SA, iar interacțiunile observate sunt predominante de natură fizică. Aromatizantul de portocală este un amestec de compuși volatili naturali, având limonenul ca constituent principal, similar aromatizantului de lămâie.

Aplicarea metodei DSC în cercetarea compatibilității

În etapa de preparare a formei farmaceutice, s-a efectuat o analiză DSC pentru substanțe active individuale, excipienți și amestecuri binare 1:1 (m/m) de tip SA-SA și SA-Ex. Cercetările s-au efectuat în colaborare cu dna conf. dr. Lucia Maria Rus, de la disciplina de Analiza medicamentului, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România, unele rezultate fiind parte componentă a tezei de licență a dnei Oana-Cosmina Dumbravean (a. 2021).

Analiza termogramelor SA individuale a arătat fenomene termice distincte pentru fiecare SA, în corelare perfectă cu datele din literatură (Anexa 4) [101, 132].

Termograma DSC a amestecului de AspK-AspMg prezintă trei procese endoterme distincte. Primul corespunde deshidratării AspMg în intervalul 57-76 °C ($T_{max}=66$ °C, $\Delta H=7$ J/g). Al doilea proces, între 156 și 174 °C ($T_{max}=167$ °C, $\Delta H=104$ J/g), indică formarea acidului poliaspartic. Al treilea proces, situat între 216 și 259 °C ($T_{max}=235$ °C, $\Delta H=210$ J/g), reflectă deshidratarea acidului poliaspartic și transformarea acestuia în polisuccinimidă. Suprapunerea semnalelor se explică prin faptul că ambele săruri au la bază acidul aspartic (figura 14.a).

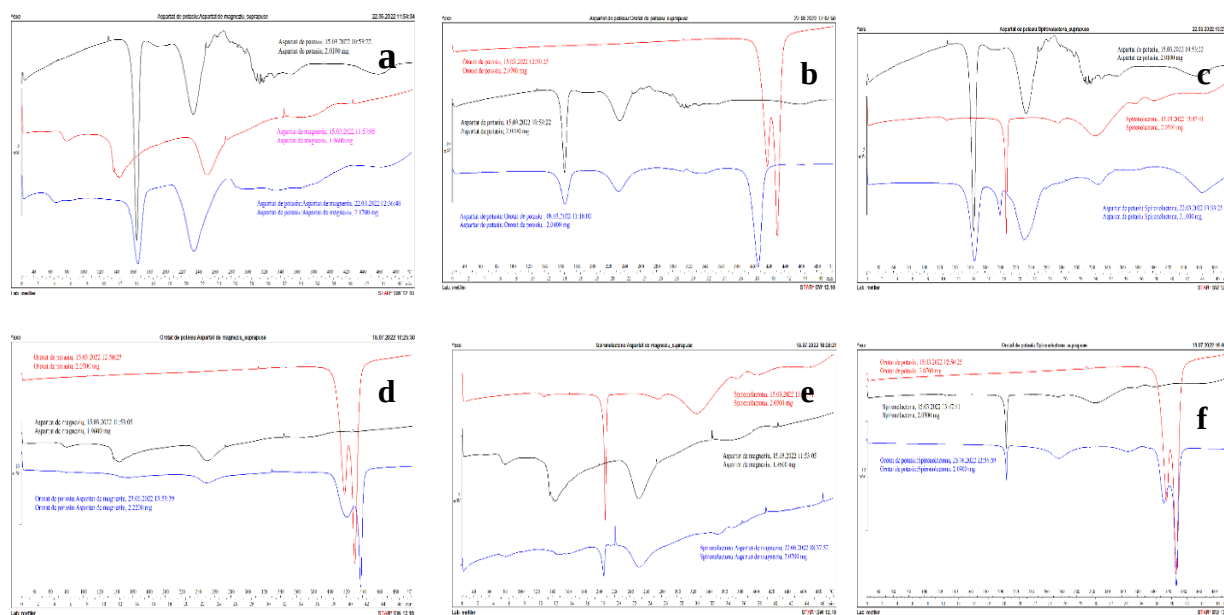


Figura 14. Termogramele DSC ale SA individuale și ale amestecurilor binare 1:1 (m/m): a) AspK, AspMg și AspK-AspMg; b) AspK, OrK și AspK-OrK; c) AspK, Spir și AspK-Spir; d) AspMg, OrK și AspMg-OrK; e) AspMg, Spir și AspMg-Spir; f) OrK, Spir și OrK-Spir

Termograma DSC a amestecului de AspK-OrK arată formarea acidului poliaspartic la 156-174 °C ($T_{\max}=166$ °C, $\Delta H=115$ J/g), urmată de deshidratarea acidului poliaspartic și obținerea polisuccinimidei la 215-251 °C ($T_{\max}=233$ °C, $\Delta H=149$ J/g). Ulterior, se observă topirea acidului orotic între 395 și 414 °C ($T_{\max}=406$ °C, $\Delta H=364$ J/g) (figura 14.b).

Termograma DSC a amestecului de AspK-Spir evidențiază trei procese principale: formarea acidului poliaspartic la 156-175 °C ($T_{\max}=166$ °C, $\Delta H=111$ J/g), topirea spironolactonei la 194-202 °C ($T_{\max}=200$ °C, $\Delta H=18$ J/g) și transformarea acidului poliaspartic în polisuccinimidă la 218-252 °C ($T_{\max}=230$ °C, $\Delta H=150$ J/g). După aproximativ 250 °C, are loc descompunerea componentelor (figura 14.c).

Termograma DSC a amestecului AspMg-OrK evidențiază formarea acidului poliaspartic în intervalul 141-178 °C ($T_{\max}=153$ °C, $\Delta H=19$ J/g). Procesul de deshidratare și trecerea către polisuccinimidă apare între 235-269 °C ($T_{\max}=251$ °C, $\Delta H=49$ J/g). Semnalele endoterme din intervalele 407-429 °C ($T_{\max}=418$ °C, $\Delta H=83$ J/g) și 433-441 °C ($T_{\max}=437$ °C, $\Delta H=115$ J/g) sunt asociate topirii diferitor forme polimorfe ale OrK (figura 14.d).

Termograma DSC a amestecului AspMg-Spir indică deshidratarea AspMg la 72-94 °C ($T_{\max}=82$ °C, $\Delta H=4$ J/g), urmată de formarea acidului poliaspartic la 141-158 °C ($T_{\max}=150$ °C, $\Delta H=23$ J/g). Topirea spironolactonei este observată între 202-208 °C ($T_{\max}=206$ °C, $\Delta H=17$ J/g). Formarea polisuccinimidei la 235-280 °C ($T_{\max}=252$ °C, $\Delta H=93$ J/g) se suprapune cu degradarea spironolactonei, iar peste 280 °C începe descompunerea sărurilor de magneziu (figura 14.e).

Termograma DSC a amestecului OrK-Spir prezintă topirea spironolactonei între 206 și 210 °C ($T_{\max}=208$ °C, $\Delta H=25$ J/g), urmată de degradarea acesteia la temperaturi mai mari de 250 °C.

Procesele endoterme din intervalele 407-420 °C ($T_{\max}=414\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H=65\text{ J/g}$) și 426-435 °C ($T_{\max}=430\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H=164\text{ J/g}$) sunt asociate topirii formelor polimorfe ale OrK (figura 14.f).

În cadrul acestei lucrări, amestecurile binare au fost evaluate pentru SA (AspK, AspMg, OrK, Spir) în combinație cu excipienții utilizați curent în formulările solide (MCC, MgStear, acid citric, manitol, zaharină, lactoză). Termogramele DSC obținute au fost comparate cu termogramele DSC ale substanțelor pure pentru a determina tipul și intensitatea eventualelor interacțiuni.

Analiza termogramei Ex individuali a arătat fenomene termice distinctive pentru fiecare excipient, în corelare perfectă cu datele din literatură.

Celuloza microcristalină (MCC) manifestă o deshidratare amplă în intervalul 30-120 °C ($\Delta H=200\text{ J/g}$) și un al doilea vârf endoterm peste 300 °C ($\Delta H=560\text{ J/g}$), asociat degradării; MgStear: topirea acidului palmitic (~70 °C, $\Delta H=29\text{ J/g}$), topirea acidului stearic (90-100 °C, $T_{\max}\approx 97\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H=26\text{ J/g}$), topirea palmitatului de magneziu (110-115 °C, $T_{\max}\approx 110\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H=4\text{ J/g}$) și topirea MgStear (130-160 °C, $T_{\max}\approx 150\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H=11\text{ J/g}$), urmate de un proces exoterm de oxidare (235-280 °C, $T_{\max}\approx 250\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H=47\text{ J/g}$) (figura 15).

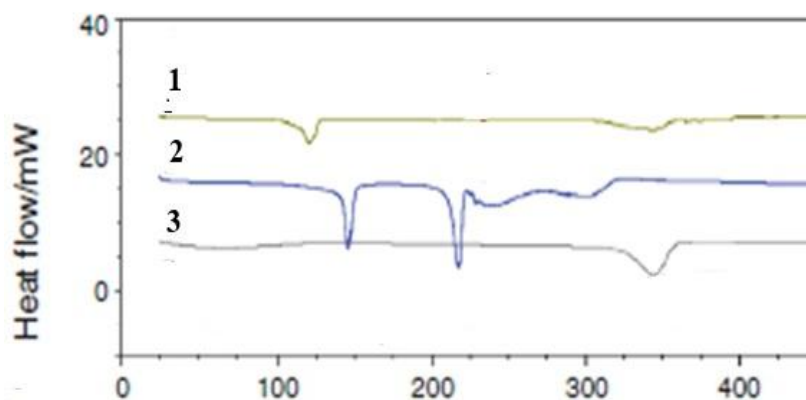


Figura 15. Termogramele DSC ale MgStear (1), lactozei (2) și MCC (3)

În studiul DSC, acidul stearic nu a fost analizat separat, deoarece în formula finală rolul său este practic preluat de MgStear, excipientul utilizat efectiv. Din acest motiv, evaluarea comportamentului termic a fost realizată pe MgStear, considerat mai relevant pentru caracterizarea sistemului. Prin urmare, absența analizei DSC pentru acidul stearic nu afectează interpretarea rezultatelor, deoarece compatibilitatea sa cu celelalte componente a fost deja confirmată prin analiza FTIR, iar investigarea termică separată nu este necesară din punct de vedere formulativ.

De asemenea, analiza DSC nu a fost realizată pentru aroma de lămâie, aceasta fiind un excipient auxiliar utilizat în cantități reduse, care nu influențează semnificativ comportamentul termic al sistemului. Din punct de vedere formulativ, investigarea termică a acestuia nu este necesară, iar evaluarea stabilității și compatibilității s-a realizat prin analiza FTIR.

Termograma DSC a amestecului AspK-MCC arată formarea acidului poliaspartic la 153-178 °C ($T_{\max}=166\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H=96\text{ J/g}$) și deshidratarea acestuia cu formarea polisuccinimidei la 209-

279 °C ($T_{\max}=234$ °C, $\Delta H=270$ J/g). Peste 280 °C are loc topirea MCC, suprapusă descompunerii amestecului (figura 16.a).

Termograma DSC a amestecului AspK-MgStear prezintă mai multe procese endoterme: topirea acidului palmitic la 52-88 °C ($T_{\max}=74$ °C, $\Delta H=24$ J/g), topirea acidului stearic la 92-107 °C ($T_{\max}=100$ °C, $\Delta H=3$ J/g) și topirea MgStear la 124-136 °C ($T_{\max}=131$ °C, $\Delta H=106$ J/g). Ulterior se observă formarea acidului poliaspartic la 157-171 °C ($T_{\max}=163$ °C, $\Delta H=106$ J/g) și formarea polisuccinimidei la 214-272 °C ($T_{\max}=238$ °C, $\Delta H=157$ J/g). Peste 280 °C, amestecul începe să se descompună (figura 16.b).

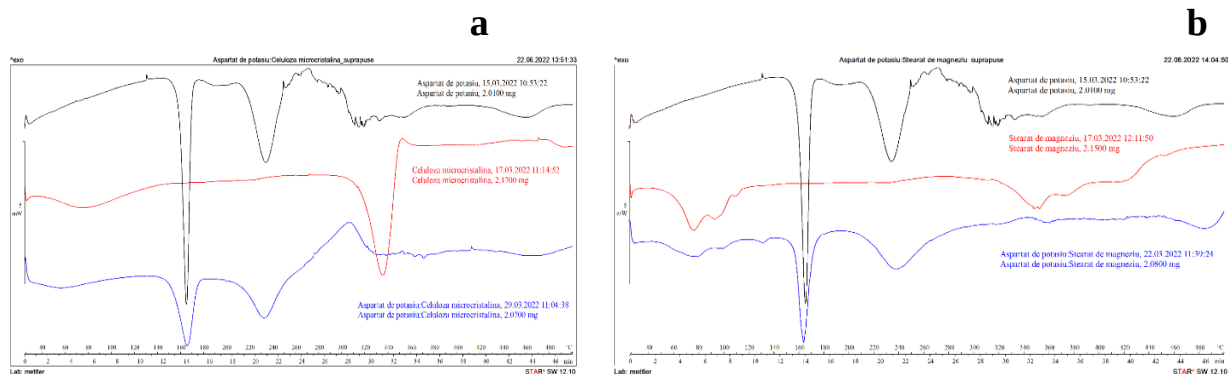


Figura 16. Termogramele DSC ale substanțelor individuale pure și ale amestecurilor binare ale AspK cu MCC (a) și cu MgStear (b)

Termograma DSC a amestecului OrK-MCC prezintă topirea MCC la 316-380 °C ($T_{\max}=346$ °C, $\Delta H=199$ J/g). Picurile endoterme neseperate din intervalele 407-431 °C ($T_{\max}=420$ °C, $\Delta H=91$ J/g) și 435-442 °C ($T_{\max}=438$ °C, $\Delta H=121$ J/g) corespund topirii formelor polimorfe ale OrK (figura 17.a).

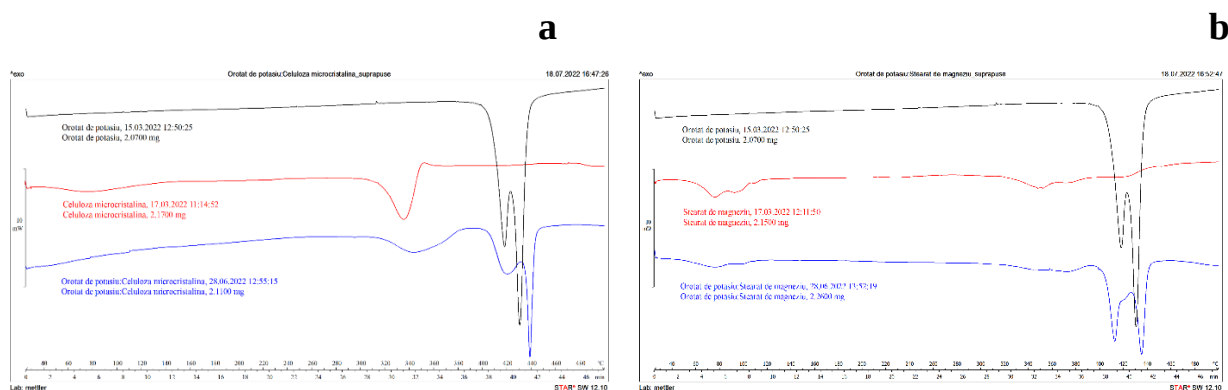


Figura 17. Termogramele DSC ale substanțelor individuale pure și ale amestecurilor binare ale OrK cu MCC (a) și cu MgStear (b)

Termograma DSC a amestecului OrK-MgStear arată topirea acidului palmitic la 50-88 °C ($T_{\max}=73$ °C, $\Delta H=24$ J/g) și topirea acidului stearic la 92-106 °C ($T_{\max}=99$ °C, $\Delta H=3$ J/g). Picurile endoterme neseperate la bază în intervalele 406-417 °C ($T_{\max}=412$ °C, $\Delta H=116$ J/g) și 429-440 °C ($T_{\max}=435$ °C, $\Delta H=109$ J/g) corespund topirii diferitelor forme polimorfe ale OrK (figura 17.b).

Termograma DSC a amestecului Spir-MCC prezintă topirea Spir la 207-211 °C ($T_{\max}=337$ °C, $\Delta H=20$ J/g), urmată de două procese suprapuse la 319-346 °C ($T_{\max}=337$ °C, $\Delta H=32$ J/g) și 348-379 °C ($T_{\max}=359$ °C, $\Delta H=42$ J/g), asociate degradării celor două substanțe (figura 18.a).

Termograma DSC a amestecului Spir-MgStear arată topirea acidului palmitic la 53-88 °C ($T_{\max}=75$ °C, $\Delta H=23$ J/g), topirea acidului stearic la 91-99 °C ($T_{\max}=99$ °C, $\Delta H=2$ J/g), topirea palmitatului de magneziu la 107-113 °C ($T_{\max}=110$ °C, $\Delta H=0$ J/g) și topirea MgStear la 123-137 °C ($T_{\max}=137$ °C, $\Delta H=1$ J/g). Spir se topește la 170-191 °C ($T_{\max}=181$ °C, $\Delta H=29$ J/g), iar descompunerea componentelor este observată la 195-241 °C pentru MgStear și la 274-326 °C pentru Spir ($T_{\max}=308$ °C) (figura 18.b).

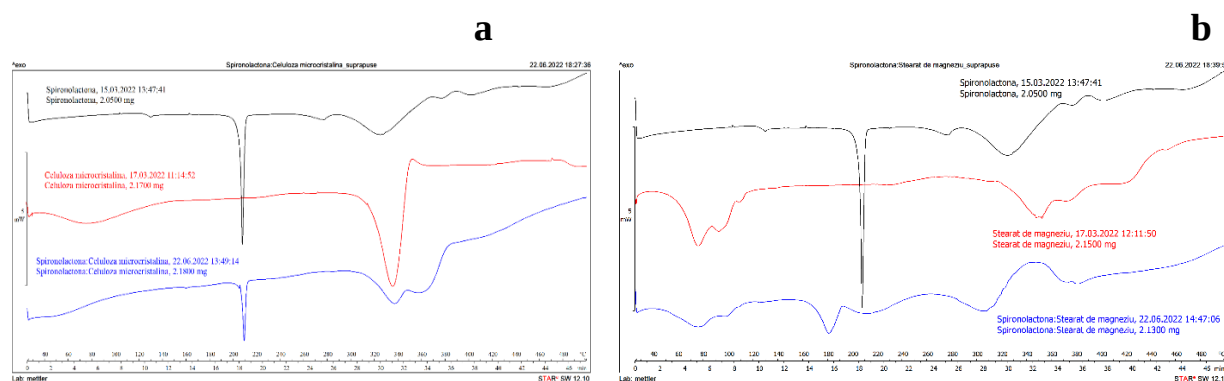


Figura 18. Termogramele DSC ale substanțelor individuale pure și ale amestecurilor binare ale Spir cu MCC (a) și cu MgStear (b)

Examinarea comportamentului termic al substanțelor individuale și al amestecurilor binare a relevat în multe cazuri deplasări sau modificări ale picurilor endoterme de topire în comparație cu cele înregistrate în termogramele substanțelor pure, dar care nu prezintă fenomene de incompatibilitate (Anexa 4).

3.2.2. Elaborarea pulberii combinate

Pe baza analizei de compatibilitate realizate prin metodele DSC și FTIR, a fost confirmată compatibilitatea între SA din formularea combinată. Totodată, au fost identificați excipienții - MCC, MgStear, acid stearic, fructoză, lactoză și aromatizant - care prezintă compatibilitate fizică și chimică cu SA [57, 130, 154].

Excipienții selectați îndeplinesc roluri complementare în formularea pulberii combinate. MCC acționează ca diluant și agent de legare, asigurând coeziunea și omogenitatea amestecului (30-70%), iar lactoza monohidrat contribuie la ajustarea masei și densității pulberii (20-60%). Fructoza și zaharina îmbunătățesc profilul gustativ (10-15%), în timp ce acidul stearic are rol de lubrifiant tehnologic (1-2%), facilitând procesarea fără a influența semnificativ biodisponibilitatea. Aroma de lămâie este utilizată în cantități reduse (0,1-1%) pentru optimizarea proprietăților organoleptice [91].

Excipienții selectați au fost utilizați ulterior în testarea mai multor variante de formulare, pentru a stabili combinația optimă în ceea ce privește stabilitatea pe termen lung, comportamentul fizico-chimic și eficiența terapeutică. Evaluările au inclus analiza solubilității, a proprietăților reologice, precum și teste de stabilitate accelerată, necesare pentru asigurarea unui produs constant și predictibil în timpul depozitării.

Pentru a identifica proporțiile optime, au fost pregătite și testate 17 modele de formulare (Anexa 5). Acestea au inclus atât variante care conțin doar excipienți (**F1-F17**), cât și formulări care conțin SA (**M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8, M13, M14, M16, M17**). Modelele au fost concepute prin ajustarea raportului Ex-SA, cu scopul de a obține o pulbere stabilă, omogenă și ușor de prelucrat, fără a compromite eficiența terapeutică. Dintre care au fost alese 3 modele finale: **F8, F13, F17** și **M8, M13, M17** (tabelul 7).

Tabelul 7. Compoziția și proporțiile substanțelor auxiliare în formulările experimentale fără SA (F) și cu SA (M), %

Compoziția	F8	F13	F17	M8	M13	M17
API	0.00%	0.00%	0.00%	23.60%	23.60%	23.60%
Celuloza microcristalină	50.00%	98.90%	48.90%	50.00%	75.30%	25.30%
Lactoza	49.90%	0.00%	0.00%	26.30%	0.00%	0.00%
Acid Stearic	0.00%	1.00%	1.00%	0.00%	1.00%	1.00%
Fructoza	0.00%	0.00%	50.00%	0.00%	0.00%	50.00%
Aromatizant de lămâie	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
Total	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

3.2.3. Determinarea parametrilor tehnologici și biofarmaceutici

A fost evaluată influența excipienților asupra proprietăților fizico-chimice și a parametrilor tehnologici ai amestecurilor pulbere, în special factorul de umplere, densitatea aparentă și densitatea tasată, indicele Carr, raportul Hausner, unghiul natural de înclinare și viteza de curgere conform tehnicii de lucru, descris în capitolul 2.5 „Metode de analiză a proprietăților tehnologice ale pulberilor”. Pentru efectuarea studiilor au fost preparate câte trei serii pentru fiecare formulare experimentală. Fiecare serie a fost analizată în triplicat, iar rezultatele obținute au fost exprimate ca valori medii. Rezultatele sunt prezentate sub formă de medie, abatere standard (SD) și deviație standard relativă (RSD, %) [42, 100, 107].

Totodată, a fost evaluată capacitatea de dizolvare a 3 compoziții de pulbere combinată, selectate în urma testării parametrilor tehnologici.

Determinarea parametrilor tehnologici

A fost efectuată analiza pentru toate modelele F1-F17 și pentru modelele M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8, M13, M14, M16, M17, prin determinarea parametrilor tehnologici: densitatea aparentă și densitatea tasată, indicele Carr (IC), raportul Hausner (HR), unghiul natural de înclinare

(α) și viteza de curgere (t''). Valorile obținute au fost interpretate conform criteriilor tehnologice acceptate, considerându-se corespunzătoare pentru pulberi cu viteza de curgere satisfăcătoare valorile $IC < 26\%$, $IH < 1,35$ și $\alpha < 46^\circ$. Viteza de curgere a fost apreciată ca acceptabilă pentru intervalul 1,6-4 g/s, indicând o curgere moderată a pulberii și adecvată pentru procesele tehnologice de dozare și condiționare.

Analiza parametrilor tehnologici a evidențiat că modelul F5, caracterizat printr-un conținut de MCC de 90%, a prezentat valori ale tuturor indicatorilor în limitele acceptate, demonstrând proprietăți de curgere corespunzătoare. În intervalul F2-F3, odată cu creșterea conținutului de MCC de la 25% la 50%, majoritatea parametrilor s-au menținut în limitele admise, cu excepția vitezei de curgere pentru modelul F3, care a înregistrat valori sub limita acceptabilă. Modelele F1-F3 și F8 nu au întrunit criteriile tehnologice stabilite, indicând proprietăți de curgere necorespunzătoare.

Pe baza acestor rezultate, în etapa de optimizare au fost selectate modelele M3, M5, și M8, care au prezentat parametri tehnologici corespunzători, în timp ce modelele M1, M2, M4, M6 și M7 nu au satisfăcut cerințele de curgere și au fost excluse din etapele ulterioare de studiu.

În intervalul modelelor F9-F11, creșterea proporției de MCC de la 10% la 50% în prezența acidului stearic 1% a determinat menținerea tuturor parametrilor tehnologici în limitele admise. Totuși indicele Carr a prezentat o îmbunătățire de la aproximativ 40% la 32%, fără a se încadra în limita optimă de $\leq 26\%$, ceea ce indică o reducere parțială a coeziunii pulberii, dar nu suficientă pentru a asigura viteza de curgere foarte bune.

Creșterea suplimentară a conținutului de MCC până la 90% în prezența acidului stearic (F13) a condus la îmbunătățirea evidentă a parametrilor de curgere, confirmând rolul MCC în optimizarea proprietăților tehnologice ale amestecului. În absența MCC (0%) la F12, toți parametrii tehnologici au înregistrat valori sub limitele acceptate, evidențiind comportamentul de curgere necorespunzător al sistemului.

Reducerea conținutului de MCC, observată în modelul F14 (MCC 10% în prezența acidului stearic 1% și fructozei 10%), a condus la obținerea unor valori ale parametrilor tehnologici care depășesc limitele acceptate pentru o pulbere cu proprietăți de curgere corespunzătoare. Creșterea proporției de MCC de la 10% la 25% și ulterior la 50%, concomitent cu majorarea conținutului de fructoză de la 15% la 20% și până la 50%, în prezența acidului stearic, a determinat îmbunătățirea semnificativă a parametrilor tehnologici, evidențiind rolul pozitiv al acestor excipienți asupra proprietăților de curgere.

O tendință similară a fost observată și în cazul formulărilor de tip M, unde modelul M14 nu a corespuns limitelor tehnologice stabilite, în timp ce modelele M13, M16 și M17 s-au încadrat în limitele acceptate.

În consecință, modelele M8, M13 și M17 au fost considerate optime și selectate pentru investigațiile ulterioare, întrucât au prezentat parametri tehnologici corespunzători (tabelul 8).

Tabelul 8. Valorile medii ale parametrilor tehnologici pentru modelele F (amestecuri de excipienți) și M (amestecuri cu substanțe active)

Parametri tehn. Modele	m, g ±SD	V ₀ , ml ±SD	V ₁ , ml ±SD	Da, g/mL±S D	Dc, g/mL ±SD	IC, % ±SD	HR ±SD	α ex, ° ±SD	t'',100 g ±SD
F8	24.87 ± 0.22	52.24 ± 0.51	35.14 ± 0.33	0.48 ± 0.00	0.71 ± 0.01	32.73 ± 0.52	1.49 ± 0.01	42.91 ± 1.04	46.33 ± 3.89
F13	18.23 ± 0.23	45.10 ± 0.63	34.12 ± 0.45	0.40 ± 0.00	0.53 ± 0.00	24.35 ± 0.35	1.32 ± 0.01	36.11 ± 0.57	18.77 ± 0.81
F17	24.73 ± 0.23	41.01 ± 0.53	33.04 ± 0.44	0.60 ± 0.00	0.75 ± 0.00	19.45 ± 0.29	1.24 ± 0.00	42.44 ± 0.50	14.30 ± 1.36
M8	24.93 ± 0.41	42.03 ± 0.45	31.04 ± 0.40	0.59 ± 0.00	0.80 ± 0.00	26.14 ± 0.34	1.35 ± 0.01	42.08 ± 0.57	91.12 ± 2.76
M13	25.08 ± 0.41	39.03 ± 0.44	30.04 ± 0.40	0.64 ± 0.00	0.83 ± 0.00	23.03 ± 0.34	1.30 ± 0.01	34.07 ± 0.57	15.55 ± 1.85
M17	24.97 ± 0.41	47.03 ± 0.47	38.05 ± 0.40	0.53 ± 0.00	0.66 ± 0.00	19.10 ± 0.31	1.24 ± 0.00	36.08 ± 0.58	23.83 ± 1.65

Notă: Da - densitatea volumimetrică până la tasare, Dc - densitatea volumimetrică după tasare, IC - indexul Carr, HR - raport Hausner, α - unghiul natural de înclinare, t'' - viteza de curgere

Evaluarea biofarmaceutică a substanțelor active selectate

În studiile biofarmaceutice este esențială identificarea și evaluarea proprietăților structural-molecular care pot influența biodisponibilitatea formelor medicamentoase administrate pe cale orală. Analiza caracteristicilor fizico-chimice ale AspK, AspMg, OrK și Spir indică faptul că parametrii relevanți pentru absorbția orală se încadrează, în general, în limitele recomandate de regula lui Lipinski sau prezintă abateri explicabile prin natura lor ionică (Anexa 6) [36, 84, 108].

AspK și Mg, fiind săruri hidrosolubile cu masă moleculară relativ mică și polaritate crescută, prezintă o solubilitate ridicată în mediile biologice, ceea ce favorizează dizolvarea rapidă și disponibilitatea pentru absorbție [66]. Datorită caracterului lor hidrofil pronunțat și permeabilității moderate, aceștia pot fi încadrați orientativ în clasa III BCS (solubilitate mare, permeabilitate joasă), unde absorbția este dependentă în principal de mecanisme de transport și de condițiile fiziologice. OrK prezintă o solubilitate limitată în apă, determinată de structura heterociclică și de caracterul său relativ polar, ceea ce poate influența viteza de dizolvare în mediul gastrointestinal, dar depășește limitele critice ale masei moleculare și ale numărului de donori/acceptori de legături de hidrogen, sugerând un profil favorabil pentru administrarea orală. În corelație cu proprietățile de permeabilitate, substanța poate fi încadrată orientativ în Sistemul de Clasificare Biofarmaceutică (BCS) în clasa II (solubilitate mică, permeabilitate înaltă), ceea ce indică necesitatea optimizării formulării pentru a îmbunătăți viteza de dizolvare și disponibilitatea sistemică. Spir, caracterizată printr-o lipofilitate mai pronunțată, se încadrează, de asemenea, în parametrii regulii lui Lipinski, ceea ce indică o permeabilitate intestinală adecvată și corespunde

profilului specific clasei II BCS (solubilitate mică, permeabilitate mare), pentru care etapa limitativă a absorbției este procesul de dizolvare [81, 84, 169].

Prin urmare, pe baza evaluării proprietăților molecular-structurale, se poate concluziona că SA selectate prezintă un potențial biofarmaceutic favorabil pentru administrarea pe cale orală, fără a anticipa limitări majore privind absorbția și permeabilitatea intestinală. Din punct de vedere biofarmaceutic, scopul formulării este de a asigura eliberarea unei cantități cât mai mari de SA în formă neionizată din doza administrată, deoarece aceasta este forma care traversează cel mai ușor membranele biologice și poate fi absorbită la nivel gastrointestinal [36].

Pentru a evalua comportamentul SA în funcție de pH, a fost utilizată ecuația de calcul a fracției formelor ionizate, pe baza căreia s-au determinat modificările raportului dintre formele ionizate și neionizate în diferite segmente ale tractului gastrointestinal. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 9.

Tabelul 9. Raportul formelor neionizate (%) și ionizate (%) ale substanțelor active, %

Substanța / Forma	Aspartat de potasiu hemihidrat		Aspartat de magneziu dihidrat		Orotat de potasiu		Spironolactonă	
	Forma neionizată (%)	Forma ionizată (%)	Forma neionizată (%)	Forma ionizată (%)	Forma neionizată (%)	Forma ionizată (%)	Forma neionizată (%)	Forma ionizată (%)
Stomac (pH = 2,0)	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	99.98	0.02
Duoden (pH = 6,0)	99.47	0.53	99.93	0.07	99.84	0.16	32.47	67.53
Intestin subțire (pH = 7,5)	85.53	14.47	97.97	2.03	95.17	4.83	1.50	98.50
Sânge (pH = 7,4)	88.15	11.85	98.38	1.62	96.12	3.88	1.88	98.12

În stomac (pH = 2,0), toate substanțele studiate se găsesc aproape integral în formă neionizată: AspK, AspMg și OrK în proporție de 100%, iar Spir 99,98%. În duoden (pH = 6,0), AspK și AspMg rămân predominant neionizate (99,47% și 99,93%), la fel și OrK (99,84%), în timp ce Spir prezintă o scădere semnificativă a formei neionizate la 32,47%, cu predominanța formei ionizate (67,53%). La nivelul intestinului subțire (pH = 7,5), fracția neionizată se reduce la 85,53% pentru AspK, 97,97% pentru AspMg și 95,17% pentru OrK, în timp ce Spir se regăsește majoritar în formă ionizată (98,50%), forma neionizată fiind de numai 1,50%. În plasmă (pH = 7,4), AspK (88,15%), AspMg (98,38%) și OrK (96,12%) se mențin preponderent în formă neionizată, în timp ce Spir rămâne majoritar ionizată (98,12%), cu doar 1,88% formă neionizată.

Deși în mediul gastric SA se află predominant în formă neionizată (99-100%), favorizând permeabilitatea membranară. Acest nivel crescut al formei neionizate, în stomac, indică absorbția cea mai bună în mediu acid.

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

Disponibilitatea farmaceutică a pulberii combinate elaborate a fost evaluată prin determinarea profilului de dizolvare, utilizând aparatul descris în capitolul 2 „Materiale și metode”. Testul de dizolvare a fost realizat pentru formulările cu compoziții diferite de excipienți, dar cu conținut identic de SA, în vederea comparării comportamentului de eliberare în medii cu pH diferit: mediu acid (pH 1-2) și mediu neutru (soluție tampon fosfat pH 6,8), în conformitate cu recomandările ghidului ICH Q4B Annex7 (Anexa 7) [2, 36, 95, 108, 132, 175].

Anumite aspect ale acestui studiu au fost reflectate în lucrare de absolvire ”Determinarea biodisponibilității sărurilor de magneziu din forme farmaceutice per os cu utilizarea testului de dizolvare” (Nicolaescu Maria, 2025).

Condiții experimentale: determinările au fost efectuate utilizând aparatul de dizolvare tip Electrolab TDT-08L, volumul mediului de dizolvare câte 500 mL în fiecare vas cilindric de dizolvare, viteza de rotație a paletelor 75 rpm, temperatura $37 \pm 0,5$ °C și durata testului de 60 min. La intervalele de timp 5, 10, 15, 20, 30, 45 și 60 min au fost prelevate manual cu pipeta, câte 10 mL de probă din fiecare vas, iar volumul prelevat a fost înlocuit imediat cu un volum echivalent de mediu de dizolvare corespunzător, pentru menținerea condițiilor experimentale. Dozarea SA s-a realizat prin HPLC, utilizând cromatograful de lichide Shimadzu, cu detecție UV la 240 și 279 nm (LEASM), precum și cromatograful de lichide Agilent 1260, echipat cu detector fluorimetric, cu detecție la 336 nm (Laboratorul de Fitochimie și Bioanalize).

Conținutul SA (%) cedat în mediul de dizolvare se calculează conform formulei 7:

$$X_t = \frac{S_{pr} * m_{st} * 500ml}{S_{st} * m_{pr} * Dil_{st}} * 100\% \quad (7)$$

unde: X_t - cantitatea de SA eliberată în proba de analizat la intervalul de timp, %;

S_{st} - aria picului soluției-standard;

S_{pr} - aria picului soluției-probă;

m_{st} - masa substanței standard, g;

m_{pr} - masa substanței probă, g;

Dil_{st} - factorul de diluție al soluției-standard, mL;

500ml - volumul mediului, mL.

Soluția-standard a fost preparată conform procedurii descrise în capitolul 4 „Dozarea SA prin aplicarea metodei HPLC”. Soluția-probă : 2 g (masa exactă) de pulbere de analizat s-a introdus într-un vas cilindric al aparatului de dizolvare, ce conține 500 mL mediu de dizolvare corespunzător. Probele au fost prelevate la intervale regulate de timp în volum de 10 mL. Ulterior, probele au fost centrifugate la 8000 rpm, timp de 5 min și filtrate prin filtru de membrană 0,45 μm înainte de analiză. Au fost pregătite și analizate câte 3 serii de fiecare formular.

Formularea M17 prezintă o valoare mai redusă (70,97%), ceea ce indică o viteză de cedare mai lentă (figura 19).

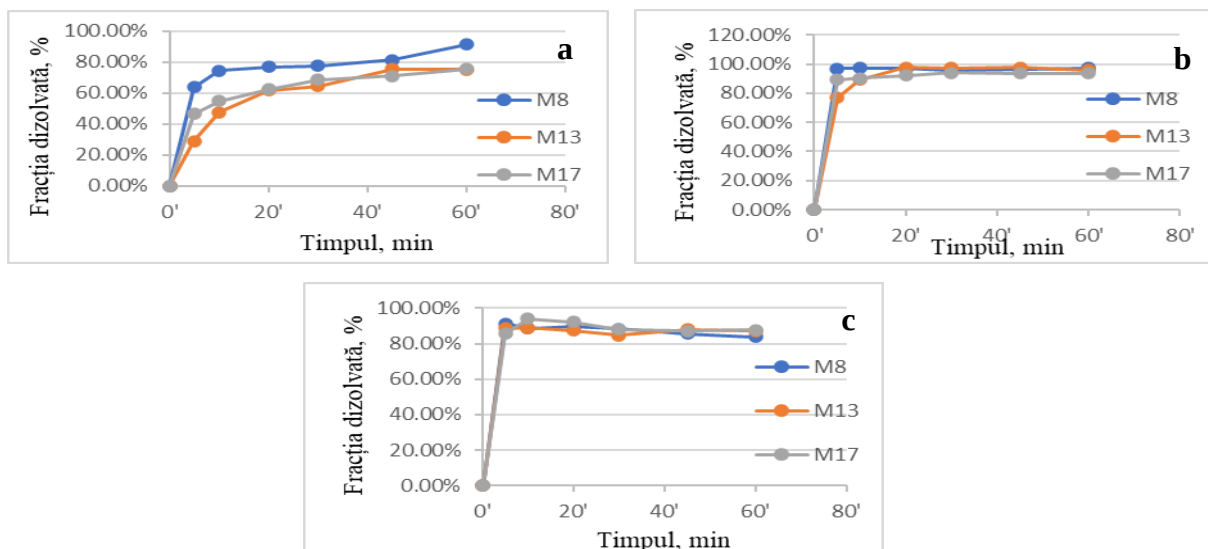


Figura 19. Cinetica dizolvării Spir (a), OrK (b), AspK și Mg (c) din pulberile în mediu acid. Notă: valori medii, n=5 pentru fiecare unitate de timp

Analiza cineticii de dizolvare a Spir a evidențiat diferențe între formulările investigate (M8, M13 și M17). Raportat la criteriul de acceptare, care prevede eliberarea a cel puțin 75% SA la 45 min, formulările M8 și M13 îndeplinesc cerința, înregistrând valori de 81,28% și respectiv, 75,42%.

După 60 min, procentul de Spir dizolvată depășește 75% pentru toate variantele analizate, confirmând eliberarea aproape completă a spironolactonei, însă din perspectiva criteriului stabilit la 45 min, formularea M17 necesită optimizare tehnologică.

Cromatogramele și valorile ariilor picurilor sunt prezentate în Anexa 7.

Cinetica de dizolvare a OrK evidențiază o eliberare rapidă din toate formulările investigate. La 45 min, procentul de substanță dizolvată depășește 90% pentru toate variantele (M8 - 96,26%, M13 - 97,69%, M17 - 93,59%), confirmând o cedare practic completă și un comportament fără diferențe tehnologice semnificative între modele.

În mediu neutru, AspK și AspMg prezintă o eliberare rapidă și constantă din toate formulările, în timp ce OrK evidențiază o cedare moderată, iar Spir prezintă cea mai redusă dizolvare, indicând o solubilitate limitată la pH neutru (tabelul A7.4). Totuși, testul de dizolvare poate fi considerat satisfăcător, deoarece în cel puțin unul dintre mediile investigate au fost obținute valori ale cedării în limitele stabilite.

Parametrii cinetici ai procesului de dizolvare pentru Spir, OrK, AspK și AspMg au fost calculați, iar constanta vitezei de dizolvare a fost determinată pe baza profilurilor de cedare în mediu acid (tabelul A 7.5). Calcularea constantei vitezei de dizolvare (k_d) pentru aceste formulări a fost realizată după formula 8:

$$k_d = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1} \quad (8)$$

unde: k_d -constanta vitezei de dizolvare, min^{-1} ;
 C_1, C_2 - concentrațiile la momentele t_1, t_2 , mg;
 t_1, t_2 - timpii corespunzători, min.

În tabelul 10 sunt prezentate valorile medii ale parametrilor cinetici la 45 min pentru formulările analizate.

Tabelul 10. Parametrii cinetici ai dizolvării SA din pulberi combinate în mediu acid

Forma farmaceutică	t, min	Q_0 (mg)	C, %	Q_t (mg)	$Q_0 - Q_t$	$\ln(Q_0 - Q_t)$ [lnC]	k_d, min^{-1}	$k_{d\text{mediu}}, \text{min}^{-1}$
Dizolvarea spironolactonei din pulbere combinată în mediu acid								
M8	45	24,00	81,28	19,51	4,49	1,50	0,0513115	0,02911
M13	45	24,00	75,42	18,10	5,90	1,77	-0,000722	0,02463
M17	45	24,00	70,97	17,03	6,97	1,94	0,0114328	0,01721
Dizolvarea orotatului de potasiu din pulbere combinată în mediu acid								
M8	45	150,00	96,26	144,39	5,61	1,72	0,021527	0,00365
M13	45	150,00	97,69	146,54	3,46	1,24	-0,03826	0,05342
M17	45	150,00	93,59	140,38	9,62	2,26	0,000576	0,01259
Dizolvarea aspartatului de potasiu și magneziu din pulbere combinată în mediu acid								
M8	45	222,00	85,66	190,16	31,84	3,46	-0,008253	-0,01539
M13	45	222,00	88,02	195,40	26,60	3,28	-0,005651	-0,00337
M17	45	222,00	87,01	193,16	28,84	3,36	0,003584	0,02097

Notă: Q_0 - conținutul de substanță medicamentoasă în forma farmaceutică; Q_t - cantitatea de substanță medicamentoasă dizolvată la momentul de timp t ; ($Q_0 - Q_t$) - cantitatea de substanță rămasă nedizolvată; k_d - constanta vitezei de dizolvare

3.3. Studii de optimizare și tehnologia de obținere a pulberii combinate

3.3.1. Optimizarea compoziției pulberii cu aplicarea designului factorial

În scopul elaborării unei formulări orale sub formă de pulbere combinată pentru administrare în sachete, conținând OrK, Spir, AspK și AspMg, a fost aplicată metoda planificării experimentale factoriale. Aplicarea acestei metode permite evaluarea simultană a influenței factorilor de formulare asupra proprietăților tehnologice și biofarmaceutice ale sistemului și identificarea domeniului optim de compoziție.

Pentru etapa de screening a variabilelor de formulare s-a utilizat designul factorial complet de tip 2^3 , prelucrat cu ajutorul programului Design-Expert 7 Stat-Ease Software (Minneapolis, SUA). Alegerea planului factorial complet a fost determinată de necesitatea investigării efectului individual și combinat al excipienților asupra proprietăților pulberii, menținând simultan un număr minim de experimente (Anexa 8) [74, 123].

Alegerea variabilelor independente

În calitate de variabile independente au fost selectați excipienții cu impact major asupra comportamentului pulberilor administrate oral:

- Celuloza microcristalină - agent de diluție și structurare a masei pulverulente;
- Acidul stearic - agent lubrifiant și hidrofobizant;
- Factor tehnologic auxiliar (C) - variabilă de structurare a sistemului dispers.

Domeniul de variație a fost stabilit pe baza proprietăților tehnologice cunoscute ale excipienților și a datelor preliminare de preformulare, astfel încât să fie asigurată atât manipulabilitatea pulberii, cât și reconstituirea rapidă în mediul apos.

Aplicarea unui design factorial cu două nivele pentru fiecare factor permite evidențierea rapidă a tendințelor de influență și identificarea domeniului de stabilitate tehnologică a formulării.

Alegerea variabilelor dependente

Evaluarea formulării s-a realizat prin monitorizarea unor parametri relevanți pentru pulberi orale destinate dizolvării imediate:

- Indicele Carr - indicator al compresibilității și implicit al fluidității masei pulverulente;
- Raportul Hausner - parametru complementar pentru aprecierea proprietăților de curgere;
- Constantele vitezei de dizolvare (k_d) ale OrK și Spir în mediu acid.

AspK și AspMg nu au fost incluși în evaluarea cineticii de dizolvare, deoarece aceștia prezintă o solubilitate foarte mare și dizolvare instantanee, nefiind factori limitativi ai eliberării principiilor active. Prin urmare, studiul dizolvării a fost orientat asupra componentelor cu solubilitate redusă, considerate determinante pentru comportamentul biofarmaceutic al preparatului.

Evaluarea modelului factorial.

Datele experimentale obținute au fost analizate prin metoda ANOVA. Pentru toate răspunsurile investigate s-a observat absența termenilor semnificativi statistici ai modelului, coeficientul de determinare fiind apropiat de zero, iar valorile „Predicted R^2 ” negative. Variațiile răspunsurilor sunt comparabile cu variabilitatea experimentală. În cazul modificării nivelurilor factorilor în domeniul investigat, nu se produc modificări majore ale proprietăților sistemului. Modelul matematic nu descrie o dependență puternică între factori și răspunsuri, ceea ce demonstrează existența unui domeniu de formulare robust. În cadrul sistemelor pulverulente destinate administrării orale imediate, o astfel de situație indică stabilitatea tehnologică a amestecului și lipsa riscului de variații critice ale calității, la mici fluctuații de compoziție. Rezultatele obținute arată că excipienții selectați nu afectează semnificativ comportamentul sistemului, iar formularea prezintă toleranță ridicată la variațiile de compoziție în intervalul studiat (tabelul 11).

Analiza suprafețelor de răspuns a arătat că, variația răspunsurilor este prea mică pentru a construi o suprafață matematică și sistemul este aproape independent de factori. Deci, nu există

optim punctual, ci există domeniu optim. Creșterea concentrației celulozei micșorează indicele Carr, ceea ce îmbunătățește curgerea. Acidul stearic are influență minimă asupra curgerii iar diluantul controlează proprietățile volumetrice. Nu apare interacțiunea între componentele sistemului, ceea ce conturează un sistem granular stabil. Odată cu creșterea concentrației excipienților, crește și dispersia. De aceea, viteza de dizolvare crește și ea. Astfel, formularea prezintă regiunea optimă largă și nu există punct critic de compoziție. Totodată, performanța sistemului nu depinde de mici variații.

Tabelul 11. Variabile independente (factori) și domeniile investigate

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

Pentru evaluarea consistenței rezultatelor obținute și confirmarea domeniului optim de formulare, datele provenite din analiza factorială au fost corelate cu cele rezultate din metoda suprafețelor de răspuns (figura 20). Aplicarea concomitentă a celor două metode, permite diferențierea între existența unui optim punctual și prezența unei regiuni optime stabile, caracteristică sistemelor robuste (figura 21).

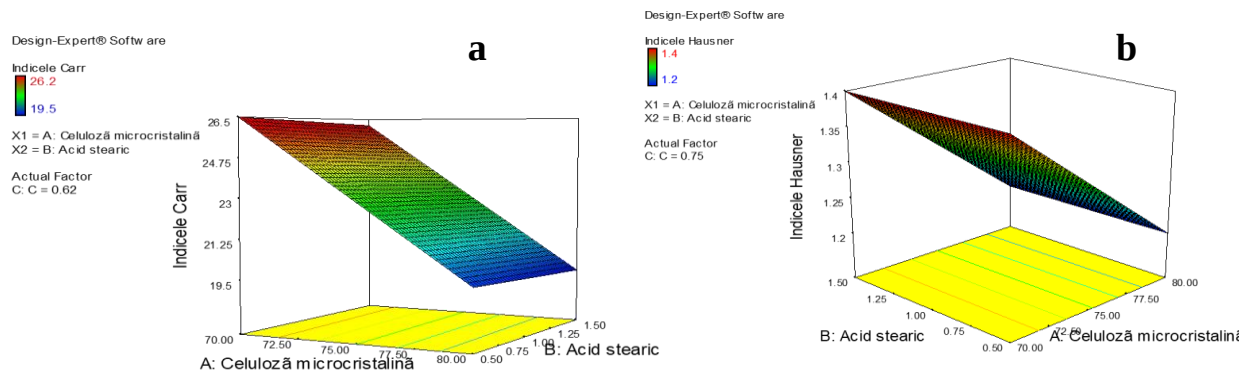


Figura 20. Influența factorilor de formulare asupra indicelui Carr (a) și a raportului Hausner (b) și suprafețele de răspuns ale OrK și Spir

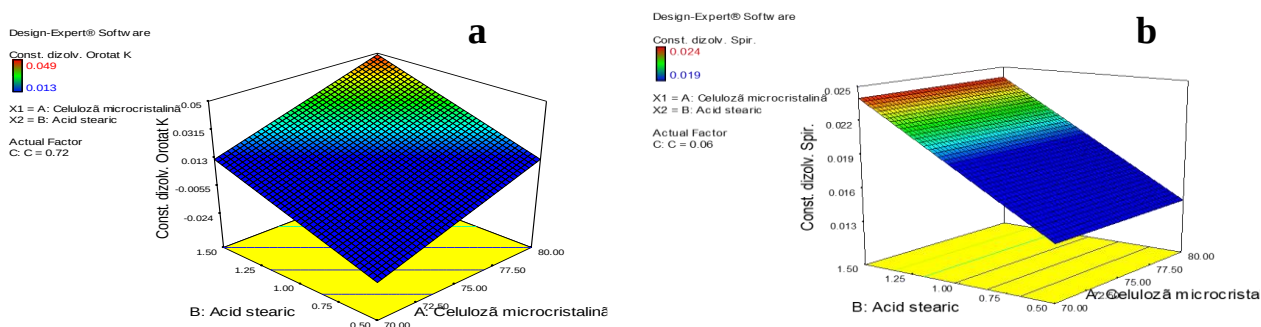


Figura 21. Influența factorilor de formulare asupra indicelui constantelor de dizolvare ale OrK (a) și Spir (b)

Concordanța rezultatelor demonstrează că răspunsurile investigate nu prezintă un extrem local în domeniul experimental studiat, ci se înscriu într-o zonă de platou. Astfel, performanța formulării nu este controlată de o combinație unică de excipienți, ci se menține stabilă într-un interval larg de compoziții. Prin urmare, metodele statistice aplicate confirmă existența unei regiuni de formulare robuste.

Proprietățile de curgere evaluate prin indicii Carr și raportul Hausner au fost influențate predominant de MCC, în timp ce acidul stearic a manifestat o contribuție secundară. Absența interacțiunilor semnificative între factori indică formarea unui sistem granular stabil, fără fenomen de aglomerare sau segregare dependentă de compoziție. În consecință, proprietățile de debitare și omogenitate ale amestecului nu sunt sensibile la variații minore ale excipienților, ceea ce reprezintă un avantaj major pentru reproductibilitatea procesului tehnologic.

Constantele de dizolvare ale OrK și Spir nu au prezentat dependență semnificativă de factorii de formulare. Aceasta demonstrează absența formării unei matrice hidrofobe sau a unui sistem difuzional capabil să controleze eliberarea SA. În cazul preparatelor orale de tip pulbere pentru reconstituire, eliberarea imediată reprezintă condiția esențială pentru biodisponibilitate. Stabilitatea constantelor de dizolvare confirmă faptul că dispersia particulelor după administrare este determinată de proprietățile intrinseci ale SA și nu de compoziția excipienților.

AspK și AspMg, având solubilitate ridicată, nu constituie factori limitativi ai eliberării, iar Spir devine componentul determinant al comportamentului biofarmaceutic. Independența cineticii de dizolvare față de variațiile excipienților demonstrează că formularea nu prezintă risc de modificare a biodisponibilității în condiții normale de fabricație.

Astfel, analiza factorială și metoda suprafețelor de răspuns confirmă reciproc existența unei regiuni optime extinse, în care variațiile cantitative ale excipienților nu modifică semnificativ parametri tehnologici și biofarmaceutici. Formularea selectată poate fi considerată stabilă și reproductibilă, fiind adecvată pentru dezvoltarea unei forme farmaceutice orale cu dizolvare imediată.

Aplicarea designului factorial a permis evaluarea rapidă a influenței factorilor de formulare asupra parametrilor critici ai pulberii.

Ajustarea compoziției selectate.

Compoziția finală a fost aleasă în baza stabilității parametrilor, reproductibilității experimentale și concordanței rezultatelor obținute prin metode diferite de modelare. Alegerea nu se bazează pe un punct matematic singular, ci pe poziționarea în centrul domeniului stabil de formulare (tabelul 12).

O astfel de abordare este preferabilă pentru dezvoltarea industrială, deoarece minimizează riscul deviațiilor de calitate și asigură menținerea caracteristicilor produsului pe durata fabricației și depozitării.

Tabelul 12. Componenta formulării optime selectate

Denumirea materiei prime	Cantitatea, g	Condiții de calitate
Aspartat de potasiu semihidrat	0,140	Ph. Eur.
Aspartat de magneziu dihidrat	0,158	Ph. Eur.
Orotat de potasiu	0,150	Ph. Eur.
Spironolactonă	0,024	Ph. Eur.
Celuloza microcristalină	1,506	Ph. Eur.
Acid stearic	0,02	Ph. Eur.
Aromatizant	0,002	Ph. Eur.
TOTAL	2,0	

3.3.2. Optimizarea compoziției pulberii cu aplicarea metodei Sediment Delivery

Model

Evaluarea comportamentului tehnologic al pulberilor a fost realizată utilizând metodologia SeDeM (Sediment Delivery Model), care permite aprecierea globală a aptitudinii la prelucrarea prin corelarea parametrilor de densitate, curgere și compresibilitate. Metoda SeDeM este un instrument utilizat pentru caracterizarea preformativă a pulberilor, în special pentru a determina dacă o substanță este potrivită pentru compresia directă în obținerea comprimatelor. Această metodă permite identificarea excipienților adecvați și optimizarea formulărilor farmaceutice fără a fi necesară granulația prealabilă. La această etapă, SeDeM permite calcularea cantității optime de excipient de umplere necesar pentru a obține un amestec cu proprietăți tehnologice adecvate [100, 166].

Analiza a fost efectuată pentru toate modelele de amestecuri de excipienți F1-F17 și pentru modelele cu substanțe active M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8, M13, M14, M16 și M17, pe baza parametrilor specifici metodei: densitatea aparentă și tasată, indicele Carr, raportul Hausner, unghiul de înclinare, timpul de curgere și coeziunea (Anexa 9).

Toți parametrii analizați sunt convertiți în valori radiale și reprezentați grafic sub forma unei diagrame radiale. Valorile sunt cuprinse între 0 și 10, iar cu cât un parametru are o valoare mai mare, cu atât pulberea este mai potrivită pentru compresia directă. Valori peste 5 indică proprietăți favorabile, în timp ce valori sub 5 sugerează necesitatea ajustării formulării, fie prin granulație, fie prin adăugarea unor excipienți adecvați (figura 22).

Reprezentarea grafică sub formă de diagrame radiale SeDeM a permis vizualizarea profilului tehnologic al fiecărui model și compararea directă a acestora, facilitând identificarea

formulărilor cu proprietăți optime de curgere și compresibilitate. Diagramele radiale SeDeM obținute pentru modelele de amestecuri de excipienți au evidențiat profiluri neregulate pentru formulările **F9, F10, F11, F12, F15**, indicând un comportament tehnologic neuniform și o aptitudine redusă la prelucrare. Din acest motiv, analiza a fost continuată pentru modelele cu SA: **M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8, M13, M14, M16** și **M17**, în vederea identificării formulărilor cu proprietăți tehnologice superioare.

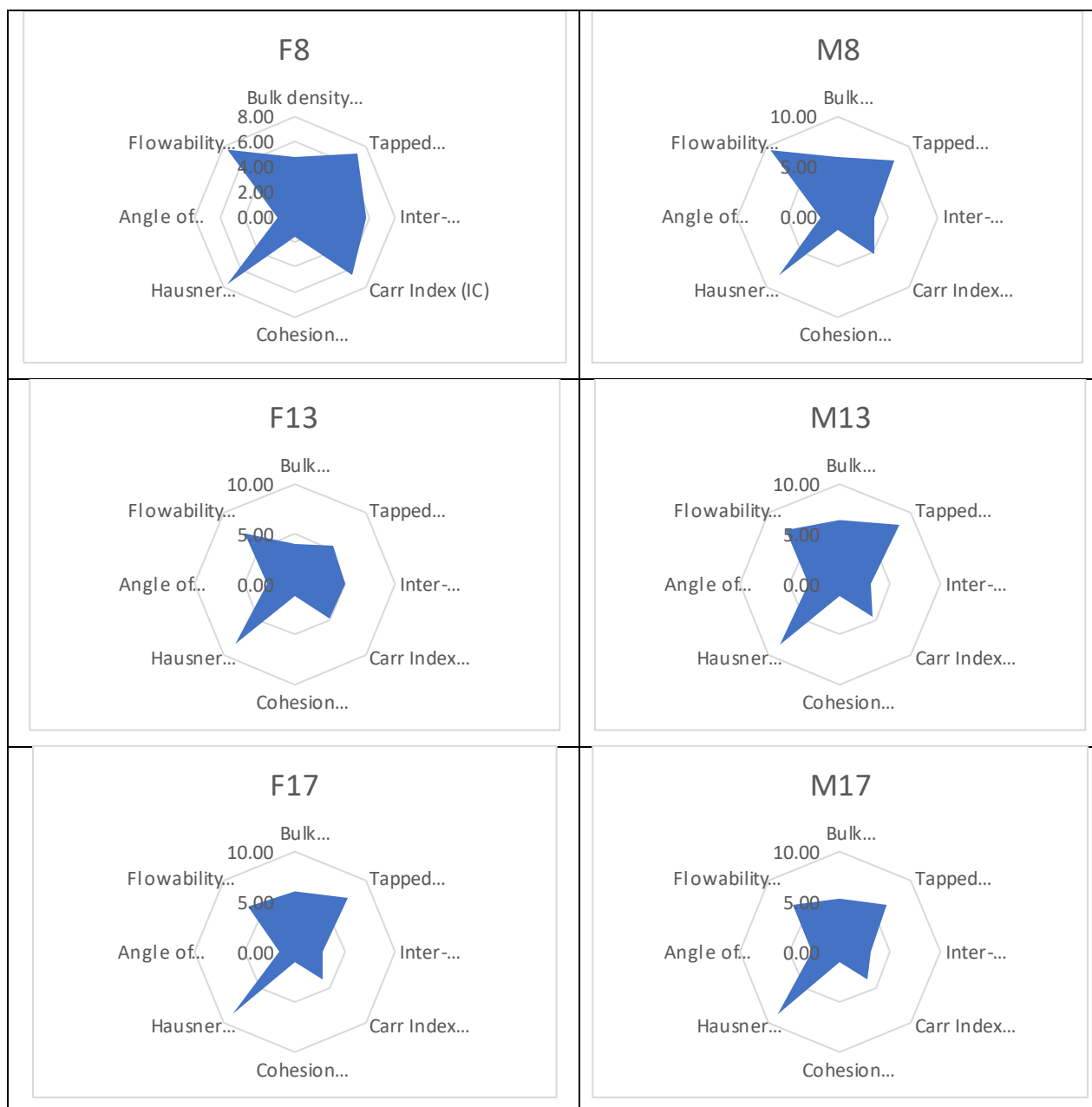


Figura 22. Diagrame radiale SeDeM pentru formulările experimentale

Compararea diagramelor SeDeM a arătat că cele mai echilibrate și apropiate de domeniul optim al diagramelor radiale au fost obținute pentru modelele **M8, M13** și **M17**, acestea demonstrând cea mai bună combinație a parametrilor de curgere și compresibilitate și fiind selectate pentru etapele ulterioare de optimizare.

Analiza comparativă a evidențiat că majoritatea modelelor prezintă variații ale parametrilor

tehnologici în funcție de compoziția excipienților, însă doar unele dintre acestea se încadrează integral în domeniul optim al indicilor SeDeM. Pe baza profilurilor radiale și a valorilor medii ale parametrilor, au fost selectate modelele **M8**, **M13** și **M17**, care au demonstrat cel mai favorabil comportament tehnologic, caracterizat prin valori adecvate ale indicelui Carr, raportului Hausner și parametrilor de curgere.

Aceste modele au fost considerate cele mai potrivite pentru etapele ulterioare de optimizare și dezvoltare a formei farmaceutice, deoarece asigură un echilibru optim între proprietățile de densificare și capacitatea de curgere, condiții esențiale pentru obținerea unui proces tehnologic reproductibil și stabil.

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

Elaborarea tehnologiei de obținere a acestei pulberi implică optimizarea proceselor de prelucrare a componentelor active și selectarea metodelor adecvate pentru asigurarea omogenității, stabilității și biodisponibilității produsului final. Etapele tehnologice trebuie să fie conforme cu cerințele farmaceutice și cu bunele practici de fabricație (GMP), pentru a garanta un preparat cu parametri de calitate constanți și eficacitate terapeutică optimă.

În această secțiune, sunt prezentate aspectele esențiale ale tehnologiei de obținere a pulberii combinate, incluzând metodele de prelucrare a materiilor prime, procesul de amestecare și condiționare, precum și controlul calității produsului finit.

Formula pulberii combinate este concepută pentru a asigura o distribuție uniformă a SA și excipienților, contribuind astfel la eficacitatea și stabilitatea produsului final (tabelul 13).

Tabelul 13. Compoziția pulberii combinate elaborate

Denumirea materiei prime	Cantitatea, g	Condiții de calitate	Rolul
Aspartat de potasiu semihidrat	0,140	Ph. Eur. 10	Sursă de potasiu, implicat în menținerea echilibrului electrolitic și funcția celulară.
Aspartat de magneziu dihidrat	0,158	Ph. Eur. 10	Sursă de magneziu, esențial pentru activitatea enzimatică și funcția neuromusculară.
Orotat de potasiu	0,150	Ph. Eur. 10	Contribuie la transportul intracelular al potasiului și sprijină metabolismul celular.
Spironolactonă	0,024	Ph. Eur. 10	Diuretic economisitor de potasiu, utilizat pentru echilibrarea retenției de fluide.
Celuloza microcristalină	1,508	Ph. Eur. 10	Diluant, asigură uniformitatea amestecului și îmbunătățește curgerea pulberii.
Acid stearic	0,02	Ph. Eur. 10	Lubrifiant, previne aderarea și îmbunătățește procesabilitatea pulberii.
Aromatizant de lămâie	0,0002	Ph. Eur. 10	Îmbunătățește gustul și acceptabilitatea produsului.
Total	2,0		

Pulberea conține AspK semihidrat (0,140 g), o sursă esențială de potasiu, implicat în menținerea echilibrului electrolitic și în buna funcționare a celulelor. Alături de acesta, AspMg dihidrat (0,158 g) furnizează magneziu, un element esențial pentru activitatea enzimatică și funcția

neuromusculară. OrK (0,150 g) contribuie la transportul intracelular al potasiului și sprijină metabolismul celular, având un rol important în procesele biochimice.

Componenta farmacologică activă principală este Spir (0,024 g), un diuretic economisitor de potasiu utilizat pentru reglarea echilibrului hidroelectrolitic și reducerea retenției de fluide.

Pentru a asigura omogenitatea amestecului și o manipulare optimă, formularea include și excipienți. MCC (1,508 g) acționează ca diluant, conferind uniformitate amestecului și îmbunătățind proprietățile de curgere ale pulberii. Acidul stearic (0,020 g) este utilizat ca lubrifiant, prevenind aderarea particulelor și facilitând procesabilitatea amestecului. În plus, pentru îmbunătățirea caracteristicilor organoleptice, este adăugat un aromatizator (0,0002 g), menit să crească acceptabilitatea produsului.

Cantitatea totală a pulberii obținute este de 2,0 g, iar toate componentele respectă specificațiile calității conform Ph. Eur.

Fiecare componentă a pulberii combinate prezintă caracteristici fizice specifice, esențiale pentru asigurarea omogenității, stabilității și biodisponibilității produsului final.

Substanțe active:

- AspK semihidrat - se prezintă sub formă de pulbere cristalină albă, slab albă sau incoloră, foarte ușor solubilă în apă și ușor higroscopică. Datorită proprietății sale de a atrage umiditatea, este necesară protecția împotriva absorbției de apă în timpul depozitării.
- AspMg dihidrat - pulbere cristalină, albă sau fără culoare, ușor solubilă în apă. Prezintă o stabilitate bună, dar poate fi sensibilă la umiditate, necesitând condiții de depozitare controlate.
- OrK - pulbere cristalină, albă sau ușor gălbuie, foarte greu solubilă în apă, ceea ce poate influența biodisponibilitatea sa și ușor solubilă în soluție de hidroxid de sodiu 10%. De aceea, este importantă reducerea dimensiunii particulelor pentru o dispersie optimă în amestec.
- Spir - pulbere fină, albă sau gălbuie, practic insolubilă în apă, dar solubilă în solvenți organici precum etanolul 96%. Prezintă o tendință de agregare, necesitând tehnici adecvate de omogenizare în formulare.

Excipienți:

- Celuloza microcristalină - pulbere fină albă, cu structură fibroză, utilizată ca agent de umplere și pentru îmbunătățirea fluxului pulberii. Are proprietăți excelente de compresibilitate și poate contribui la stabilizarea amestecurilor.
- Acid stearic - pulbere fină albă, hidrofobă, utilizată ca lubrifiant. Are rolul de a reduce frecarea dintre particule și de a preveni aderarea acestora la suprafețele echipamentelor utilizate în procesul tehnologic.
- Aromatizant de lămâie - pulbere gălbuie, foarte fină, ușor solubilă în apă, utilizată în cantități extrem de mici pentru îmbunătățirea caracteristicilor senzoriale ale produsului.

Datorită diferențelor de solubilitate și tendinței unor componente de a absorbi umiditate, formularea și procesul tehnologic trebuie să includă măsuri pentru menținerea omogenității și stabilității amestecului pe durata procesării și depozitării.

Prepararea pulberii combinate se realizează printr-un proces tehnologic bine definit, care asigură omogenitatea amestecului, stabilitatea fizico-chimică și disponibilitatea farmaceutică optimă a SA, pe baza căruia a fost elaborat regulamentul tehnologic de producere (Anexa 10). Procesul respectă cerințele Ph. Eur. și GMP.

Etapele tehnologice ale procesului de obținere

- *Prelucrarea și controlul materiilor prime*

Înainte de utilizare, fiecare componentă este supusă unui **control de calitate** pentru a verifica conformitatea cu specificațiile farmaceutice. Se analizează parametri precum **aspectul, solubilitatea, umiditatea, dimensiunea particulelor și puritatea**.

- *Cântărirea materiilor prime*

Substanțele active și excipienți au fost cântăriți individual conform compoziției stabilite, utilizând balanța analitică electronică (Radwag, Polonia), cu precizie $\pm 0,1$ mg.

- *Prelucrarea materiilor prime*

Pentru a asigura un amestec uniform, SA și excipienții sunt supuși unor procese de mărunțire și cernere. Mărunțirea se realizează cu ajutorul unui mojar industrial, pentru a obține particule de dimensiuni uniforme. Cernerea se efectuează utilizând site farmaceutice standardizate (cu dimensiuni de 160-500 μ m pentru a elimina eventualele aglomerări și a îmbunătăți dispersia ingredientelor active).

- *Amestecarea ingredientelor active și excipienților*

În mojar se pulverizează MCC pentru a acoperi porii mojarului în totalitate, se trece pe o capsulă de hârtie, lăsând o cantitate mică în mojar. Treptat se adaugă acidul stearic, Spir, OrK, AspK, AspMg și, în final, aromatizatorul. Pulberea obținută se triturează, apoi se amestecă bine cu restul MCC până la omogenitate.

- *Omogenizarea finală*

Pulberea se amestecă bine pentru a elimina eventualele aglomerări și a asigura o distribuție uniformă a particulelor.

- *Ambalarea și depozitarea*

Pulberea este ambalată în sachete (plicuri de hârtie/aluminiu/polietilenă) sigilate termic, în funcție de destinația sa farmaceutică. Ambalajele sunt etichetate corespunzător, indicând compoziția, doza recomandată, condițiile de păstrare și termenul de valabilitate.

- *Depozitare*

Produsul este depozitat la temperatură controlată (sub 25 °C) și umiditate relativă sub 60%

pentru a preveni degradarea componentelor.

După obținerea pulberii, se efectuează o serie de teste de control al calității, conform normelor farmaceutice prevăzute în Ph. Eur., ed. 10, FR, ed.X și recomandările ghidurilor internaționale pentru „Pulveres perorales”, în baza cărora a fost elaborată monografia farmaceutică (Anexa 10).

În capitolul 3 medicamentele combinate reprezintă aproximativ 30-35% din produsele utilizate în practica medicală generală și circa 20% din terapia spitalicească. În Republica Moldova, suplimentele alimentare care conțin potasiu sunt numeroase, însă numărul medicamentelor cu statut oficial este limitat și dominat, în principal, de produse generice.

Potasiul este utilizat în practică sub formă de clorură, citrat, hidrocarbonat, aspartat și orotat, administrate pe cale orală (39-780 mg K) sau parenterală, în funcție de severitatea hipopotasemiei. Produsele medicamentoase *per os* asigură, de regulă, 1-2 mEq K⁺ per doză, corespunzător la aproximativ 39-120 mg de potasiu, în timp ce formele cu clorură de potasiu cu eliberare prelungită pot asigura 10-20 mEq K⁺ per doză, echivalentul a 390-780 mg potasiu.

În etapa de preformulare a pulberii combinate cu efect de corecție a hipopotasemiei, compatibilitatea termică și structurală a SA (AspK, AspMg, OrK, Spir) cu excipienți uzuali (MCC, MgStear, acid citric, manitol, zaharină, lactoză etc.) a fost evaluată prin DSC și spectroscopie FTIR-ATR, utilizând substanțe individuale și amestecuri binare 1:1 (m/m).

Toate benzile caracteristice ale SA au fost regăsite în spectrele FTIR ale amestecurilor binare SA-SA, fiind observate doar deplasări minore și variații de intensitate, atribuite suprapunerii spectrale și interacțiunilor intermoleculare slabe (în special legături de hidrogen), fără apariția unor benzi noi. Au fost selectate combinații cu Ex pentru analiza termică DSC. În urma analizelor realizate prin spectroscopia FTIR și DSC, a fost confirmată prezența unor interacțiuni între SA și excipienți ca manitol, acid citric și zaharină, evidențiate prin apariția de benzi noi și modificări semnificative ale profilurilor termice. Ca urmare, acești excipienți au fost excluși din formulare. În cazul MCC și al MgStear, au fost observate doar deplasări minore ale benzilor caracteristice, fără apariția unor noi semnale, ceea ce indică interacțiuni intermoleculare slabe și o bună compatibilitate cu SA.

Analiza parametrilor tehnologici a evidențiat influența semnificativă a compoziției asupra proprietăților de curgere ale pulberilor. Creșterea conținutului de MCC, precum și asocierea acestuia cu acidul stearic și fructoza, au determinat îmbunătățirea densității aparente, reducerea coeziunii și optimizarea comportamentului de curgere. În schimb, formulările cu conținut redus sau absent de MCC au prezentat valori ale parametrilor în afara limitelor acceptate, confirmând rolul determinant al acestui excipient în asigurarea caracteristicilor tehnologice adecvate. În baza rezultatelor obținute, modelele M8, M13 și M17 au demonstrat cele mai bune proprietăți de curgere și au fost selectate ca variante optime pentru etapele ulterioare de dezvoltare și evaluare.

Aplicarea design-ului factorial Design-Expert a permis evaluarea influenței factorilor de formulare și a interacțiunilor acestora asupra proprietăților fizico-tehnologice ale pulberilor. Analiza variabilelor dependente a evidențiat o influență semnificativă a formulării asupra proprietăților de compresibilitate, curgere și dizolvare. Analiza suprafețelor de răspuns arată că la mărirea cantității de acid stearic, procesul de dizolvare al ambelor principii active este mai lent, fapt explicat prin formarea de straturi hidrofobe care încetinesc eliberarea principiilor active în mediu gastric. Mărirea conținutului de celuloză microcristalină încetinește dizolvarea. Formularea M13 a prezentat cele mai bune caracteristici tehnologice, fiind asociată cu valori minime ale indicelui Carr și raportului Hausner, precum și cu cea mai mare constantă de dizolvare pentru OrK. Rezultatele confirmă rolul MCC în optimizarea structurii pulberii, fără impact negativ asupra dizolvării Spir, recomandând formularea M13 ca variantă optimă. În consecință, modelele M8, M13 și M17 au fost considerate optime și selectate pentru investigațiile ulterioare, întrucât au prezentat parametri tehnologici corespunzători.

Aplicarea metodologiei SeDeM a permis identificarea formulării optime (M8, M13 și M17), care au prezentat un profil tehnologic echilibrat și valori favorabile ale indicelui SeDeM. Aceste formulări au fost selectate pentru continuarea studiilor și dezvoltarea formei farmaceutice finale.

Prin analiza parametrilor biofarmaceutici, s-a stabilit că în stomac, precum și în duoden, substanțele ca AspK, AspMg și OrK se regăsesc predominant în formă neionizată, în proporție foarte ridicată (99%), ceea ce indică o disponibilitate favorabilă pentru absorbție. În cazul Spir, forma neionizată predomină în mediul gastric, unde atinge valori foarte mari (99%), în timp ce în duoden procentul acesteia scade semnificativ, până la aproximativ 32%, concomitent cu creșterea fracției ionizate. În plasmă (pH 7,4) substanțele studiate se regăsesc în continuare preponderent în formă neionizată (în special aspartații și orotatul), în timp ce Spir rămâne majoritar în forma ionizată. Totuși, gradul ridicat de neionizare în stomac indică faptul că forma farmaceutică administrată oral prezintă premise favorabile pentru inițierea procesului de absorbție încă din mediul acid.

Evaluarea disponibilității farmaceutice *in vitro* prin testul de dizolvare a demonstrat că formulările investigate prezintă profiluri diferite de eliberare, influențate de compoziția excipienților și de pH-ul mediului. În mediul acid, toate SA au evidențiat o cedare rapidă, OrK fiind aproape complet dizolvat, iar Spir atingând criteriul de acceptare în formulările M8 și M13, în timp ce M17 a prezentat o viteză de dizolvare mai redusă, necesitând optimizare.

În mediu neutru, AspK și AspMg au demonstrat o eliberare rapidă și constantă, în timp ce Spir a prezentat o solubilitate limitată. În ansamblu, testul de dizolvare confirmă un comportament farmaceutic adecvat al formulărilor, cu performanțe optime pentru M8 și M13, care au fost selectate pentru continuarea studiilor de dezvoltare.

4. ELABORAREA METODELOR DE ANALIZĂ PENTRU PULBEREA COMBINATĂ

4.1. Metode chimice și fizico-chimice de identificare și determinarea purității

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

În urma reacțiilor calitative efectuate conform metodei descrise în capitolul 2.2, a fost confirmată prezența ionilor de potasiu, magneziu, aspartat și orotat, precum și a Spir, prezentate în Anexa 11. Tehnica de lucru este prezentată în cap. 2.2 conform Ph. Eur. 10. Ionul de potasiu a fost identificat prin formarea unui precipitat alb cristalin de hidrotartrat de potasiu (după frecarea soluției cu o baghetă de sticlă și răcirea sub jet de apă rece), precum și apariția unui precipitat galben cristalin caracteristic sării de $K_2Na[Co(NO_2)_6]$, confirmând prezența K^+ în probele analizate. Ionul de magneziu a fost confirmat prin formarea unui precipitat alb cristalin de fosfat de amoniu-magneziu $MgNH_4PO_4$, insolubil în acid acetic, solubil în acizi minerali. Aspartatul a fost evidențiat prin reacția cu ninhidrină, care a generat o colorație albastru-violet intensă, caracteristică aminoacizilor alifatici. Orotatul a fost identificat prin apariția unei colorații roșii intense în prezența ionilor Fe^{3+} , evidențiind formarea sărurilor ferice specifice orotatului. Spir a fost confirmată prin apariția unei fluorescențe galben-verzui, urmată, după încălzire, de dezvoltarea unei colorații roșii intense și degajarea de H_2S , reacție specifică fragmentelor tio-derivate, formate în urma mineralizării.

Prin metoda spectrofotometrică descrisă în capitolul 4.2 a fost realizată identificarea OrK, Spir și a ionului aspartat din forma farmaceutică prin înregistrarea spectrelor în UV-Vis ale soluțiilor preparate în concentrațiile indicate, fiind comparate cu spectrele soluțiilor-standard (figura 23).

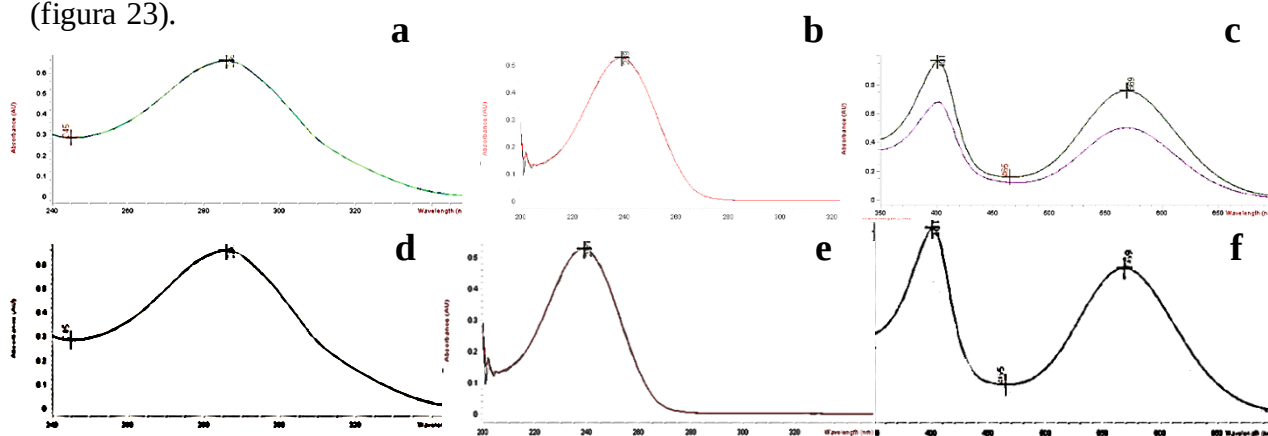


Figura 23. Spectrele de absorbție ale substanțelor active din forma farmaceutică, utilizate în identificare prin metoda spectrofotometrică UV-Vis: a și d- orotat de potasiu și standard în hidroxid de sodiu 0,1M R; b și e -spironolactonă și standard în metanol (R); c și f- ion aspartat și standard în apă în urma reacției cu ninhidrină (R) 10g/L în metanol (R)

OrK: spectrul în UV al soluției preparate din pulbere, corespunzătoare concentrației de 0,002% OrK în soluție 0,1 M hidroxid de sodiu (*R*), prezintă un maxim de absorbție la 286 ± 2 nm, caracteristic SA.

Spir: spectrul în UV al soluției preparate din pulbere, corespunzătoare concentrației de 0,001% Spir în metanol (*R*), prezintă un maxim de absorbție la 239 ± 2 nm, caracteristic SA.

Ionul aspartat: spectrul în domeniul vizibil al soluției obținute din pulbere, corespunzătoare concentrației de 0,001% ion aspartat, după reacția cu ninhidrină 10 g/L în metanol (*R*), prezintă un maxim de absorbție la 402 ± 2 nm, caracteristic complexului colorat format.

Metoda HPLC cu detector UV: pe cromatogramele soluției-probă, obținută la „Dozare” (cap. 4.4), valorile timpului de retenție ale picurilor de SA (OrK 100 $\mu\text{g/mL}$ cu $t_R = 2,38$ la 279 nm și Spir 15 $\mu\text{g/mL}$ cu $t_R = 7,18$ la 240 nm) corespunde cu valorile timpului de retenție ale picurilor corespunzătoare pe cromatogramele soluțiilor-standard (OrK 100 $\mu\text{g/mL}$ cu $t_R = 2,36$ la 279 nm și Spir 50 $\mu\text{g/mL}$ cu $t_R = 7,41$ la 240 nm) (Ph. Eur. 2.2.29) (figura 24).

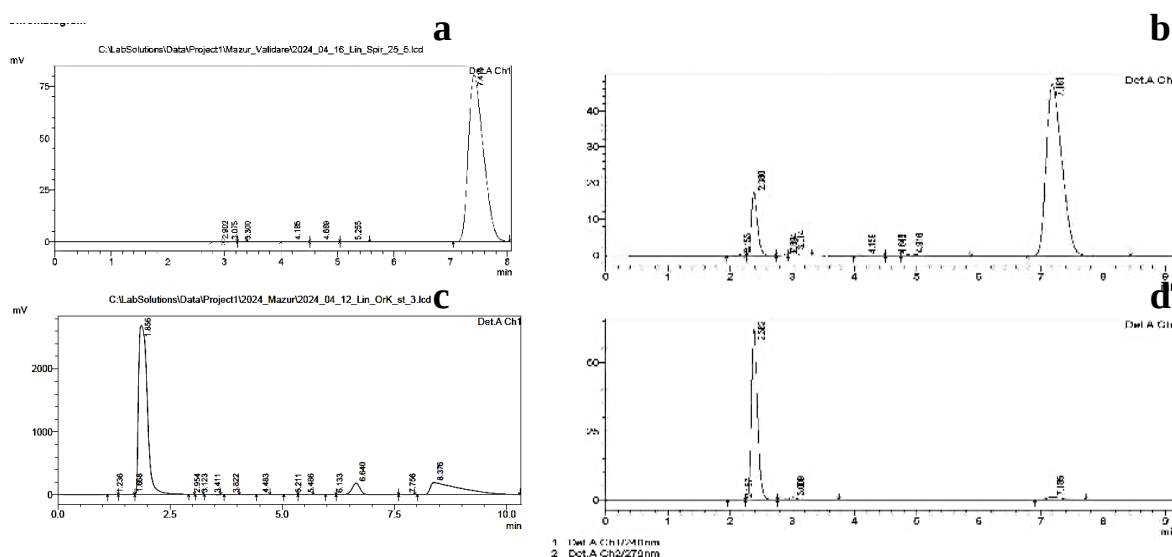


Figura 24. Cromatogramele soluțiilor-standard și ale soluțiilor-proba din forma farmaceutică, utilizate în identificare prin metoda HPLC cu detector UV: a - spironolactonă standard; b - orotat de potasiu standard; c - spironolactonă și d - orotat de potasiu din forma farmaceutică

Metoda HPLC cu detector de fluorescență. Pe cromatogramele soluției-probă, obținute la „Testul de dizolvare a pulberii” (cap. 4.9), valorile timpului de retenție ale picurilor de SA (AspK și AspMg 37,59 $\mu\text{g/mL}$ (0,282 mmol/L) cu $t_R = 2,75$ la 336 nm) corespund cu valorile timpului de retenție ale picurilor corespunzătoare pe cromatogramele soluției-standard 37,24 $\mu\text{g/mL}$ (0,28 mmol/L) cu $t_R = 2,78$ la 336 nm (Ph. Eur. 2.2.29), prezentate în figura 25.

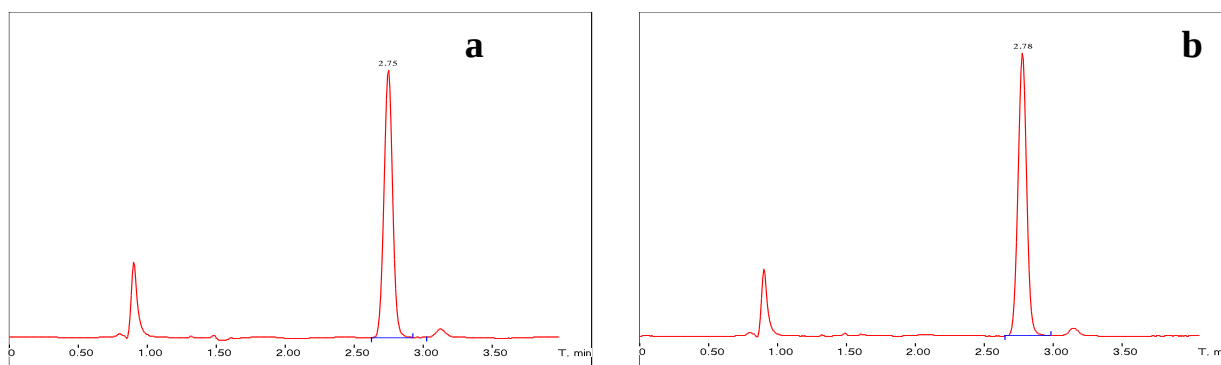


Figura 25. Cromatogramele soluțiilor-standard și ale soluțiilor-proba din forma farmaceutică, utilizate în identificare prin metoda HPLC cu detector fluorimetric: a - aspartat de potasiu și aspartat de magneziu standard; b - aspartat de potasiu și aspartat de magneziu din forma farmaceutică.

4.1.2. Evaluarea purității substanțelor active prin CSS și HPLC

Evaluarea purității SA din forma farmaceutică a fost realizată utilizând două tehnici complementare: cromatografia pe strat subțire (CSS) și cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC). Ambele metode permit aprecierea gradului de puritate, detectarea eventualelor impurități și confirmarea identității componentelor analizate.

Evaluarea purității SA prin CSS

Analiza impurităților înrudite chimic pentru AspK și AspMg se procedează conform prevederilor de la „Cromatografie pe strat subțire” (Ph. Eur. 2.2.27.; FR, ed. X, p. 1044; IX.C.26.2), utilizând plăci de silicagel 60/UV₂₅₄ ca adsorbant. Sistemul de dezvoltare reprezintă un amestec din: 1-butanol (R) - acid acetic glacial (R) - apă (60:20:20), ce asigură separarea sărurilor de aspartat din probă, impurităților și standardelor corespunzătoare.

Pentru efectuarea CSS au fost pregătite cinci soluții de aplicant:

Soluția a: 20 mg (masa exactă) AspK semihidrat standard se completează cu apă la 10 mL, într-un balon cotat;

Soluția b: 20 mg (masa exactă) AspMg dihidrat standard se completează cu apă la 10 mL, într-un balon cotat;

Soluția c: 0,73 g (masa exactă) se agită cu 15 mL apă, se menține pe baia de ultrasunet timp de 2 min, amestecând periodic, se filtrează; soluția filtrată se completează la 25 mL, într-un balon cotat prin spălarea filtrului cu apă.

Soluția d: 5 mL soluție „c” se diluează cu apă la 10 mL, într-un balon cotat;

Soluția e pentru verificarea capacității de separare a sistemului cromatografic: 10,0 mg substanță de acid aspartic standard și 10,0 mg de acid glutamic standard se trec într-un balon cotat cu capacitate de 25 mL, se adaugă 10 mL apă, se menține pe baia cu ultrasunet timp de 30 sec, amestecând periodic. După răcire până la temperatura 20 ± 1 °C se completează volumul până la cotă cu același solvent.

Pe linia de start a plăcii cromatografice se aplică câte 5 μ L de *soluție a* (10 μ g AspK semihidrat standard), *soluție b* (10 μ g AspMg dihidrat standard), *soluție de analizat c* (20 μ g), *soluție de analizat d* (10 μ g), *soluție e* de verificarea capacității de separare (câte 2 μ g).

Placa cromatografică se introduce în vasul cromatografic cu developant, se lasă până când acesta a migrat pe o distanță de aproximativ 10 cm de la linia de start, se scoate, se usucă la aer timp de 30 min. Placa se pulverizează uniform cu ninhidrină (R) 0,2% în etanol (R), se usucă în etuvă la 60 °C, timp de 15 min și se examinează imediat la lumina zilei (figura 26).

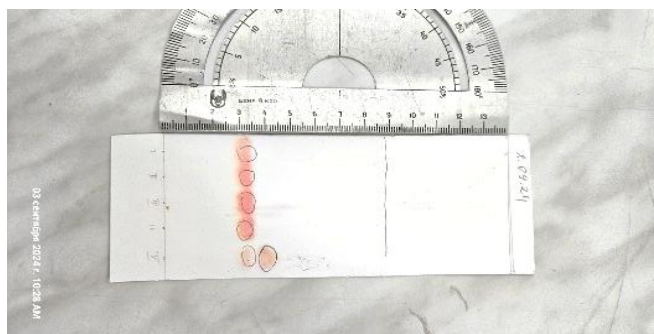


Figura 26. Cromatograma CSS soluțiilor: I- *Soluția a*, II- *Soluția b*, III-*Soluția c*, IV- *Soluția e*, V- *Soluția d*

Pe cromatogramele *soluțiilor*-proba **c** și **d**, în afara spot-urilor principale corespunzătoare AspK și AspMg, n-au apărut alte spot-uri suplimentare, spot-urile de adsorbție sunt clar vizibile.

Pe cromatograma *soluției e* pentru verificarea capacității de separare a sistemului pe placă se observă clar vizibile două spot-uri de adsorbție, bine separate, ce nu diferă semnificativ prin intensitatea culorii.

Evaluarea purității SA prin HPLC

Analiza impurităților înrudite chimic pentru OrK și Spir se procedează conform capitolului 4.3.2 "Dozare prin HPLC a SA" (Ph. Eur. 2.2.29.; FR, ed. X, p. 1044 (IX.C.26.4))

Tehnica de lucru pentru pregătirea soluției-placebo: 0,305 g (masă exactă) amestec de excipienți, se dizolvă în 15 mL amestec de solvenți (MeOH:0,1% H₃PO₄=50:50, V/V), se menține pe baie de apă ultrasonoră 30 secunde, amestecând periodic. După răcire la temperatura 20±1 °C se completează cu același amestec de solvenți până la 25 mL, într-un balon cotat, se omogenizează. Soluția obținută se centrifughează timp de 5 min la 3 000- 4 000 rotații per minut. 0,8 mL soluție centrifugată se diluează cu același amestec de solvenți până la 10 mL, într-un balon cotat, și se filtrează prin filtru de membrana 0,45 μ m. Soluția filtrată conține excipienți în raport corespunzător fără SA.

Modul de lucru: câte 20 μ L soluție-probă, soluție-standard și soluție-placebo se injectează consecutiv în sistemul cromatografic, obținând cel puțin câte 3 cromatograme.

Pe cromatogramele soluției-probă valorile timpului de retenție ale picurilor de Spir, OrK trebuie să corespundă cu valorile timpului de retenție ale picurilor corespunzătoare din cromatogramele soluției-standard. Valoarea ariei picului oricărei impurități prezente pe

cromatograma soluției-probă, nu depășește 0,3% din aria picului a soluției-standard Spir și OrK. Valoarea sumei ariilor tuturor picurilor adăugătoare (în afară de picurile de Spir și OrK) prezente pe cromatograma soluției-probă, nu depășește 3% din suma ariilor picurilor de Spir și OrK. S-a ignorat orice pic cu timpul relativ de retenție mai mic de 0,3 față de picul Spir și OrK (figura 27).

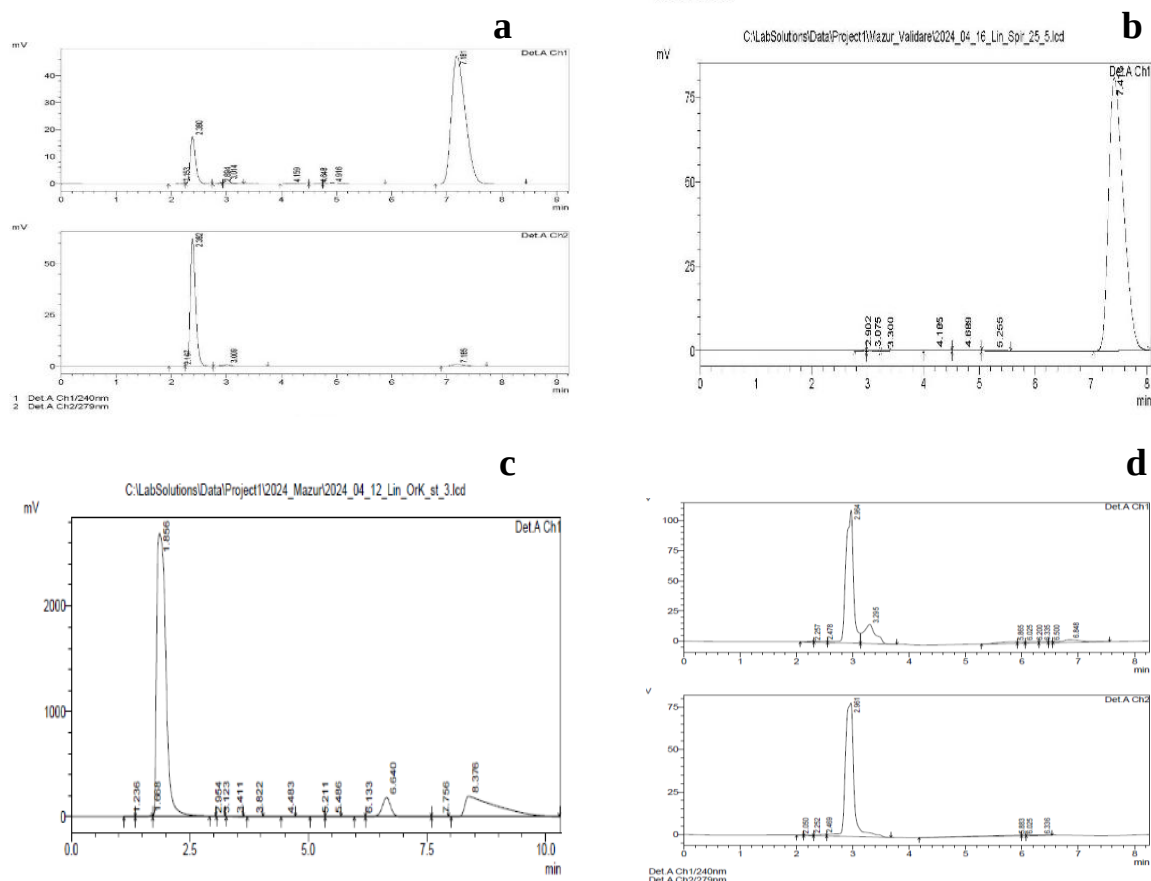


Figura 27. Cromatogramele soluției-probă (a), soluției-standard de Spir (b), soluției-standard OrK (c) și soluției-placebo (d) la 240 nm și 279 nm.

4.2. Elaborarea și validarea metodelor de dozare a substanțelor active din pulberea combinată

Metoda spectrofotometrică UV-Vis se numără printre cele mai utilizate tehnici analitice în analiza farmaceutică, datorită simplității de aplicare, sensibilității adecvate, reproductibilității bune și costurilor reduse. Această metodă este frecvent utilizată pentru identificarea, dozarea și controlul calității substanțelor active și al formelor farmaceutice, atât în activitatea de cercetare, cât și în controlul de rutină [90, 93, 105, 132, 136, 152].

Elaborarea metodei spectrofotometrice presupune stabilirea unor condiții optime de analiză, precum alegerea solventului adecvat, determinarea lungimii de undă corespunzătoare absorbției maxime ($\lambda_{\max}$), evaluarea liniarității răspunsului analitic și asigurarea selectivității metodei. Totodată, metoda trebuie să permită determinarea cantitativă corectă a substanței analizate în prezența excipienților sau a altor componente ale formei farmaceutice [19, 132].

4.2.1. Validarea metodei spectrofotometrice pentru OrK

În procesul elaborării metodei spectrofotometrice pentru analiza și controlul OrK a fost evaluată solubilitatea OrK în diferiți solvenți, în scopul obținerii unor soluții clare, stabile în timp. Conform datelor farmacopeice, OrK este foarte greu solubil în apă, solubil în hidroxid de sodiu 10%. Pentru stabilirea condițiilor spectrofotometrice favorabile, au fost investigate soluții alcaline diluate de diferite concentrații (0,01 M, 0,1 M și 1 M), incluzând hidroxid de sodiu (NaOH), hidroxid de potasiu (KOH), hidroxid de calciu $[\text{Ca}(\text{OH})_2]$, carbonat de calciu (CaCO_3) și hidroxid de magneziu ($\text{Mg}(\text{OH})_2$). S-a constatat că solubilitatea OrK crește semnificativ în mediu alcalin, ca urmare a ionizării grupărilor funcționale ale acidului orotic. Dintre solvenții testați, soluția de hidroxid de sodiu 0,1 M a asigurat dizolvarea completă a substanței și obținerea unor soluții limpezi și stabile în timp, corespunzătoare cerințelor analizei spectrofotometrice.

Pe baza solventului selectat a fost elaborată și validată metoda spectrofotometrică UV-Vis pentru analiza calitativă a OrK. Metoda a fost validată conform prevederilor ghidului ICH Q2 (R1), fiind evaluați parametri de liniaritate, precizie, exactitate, specificitate, limita de detecție și limita de cuantificare. Rezultatele obținute au confirmat respectarea legii Bouguer-Lambert-Beer într-un interval adecvat de concentrații și un răspuns analitic reproductibil (Anexa 12) [19, 99, 105, 132].

Pregătirea soluției-probă pentru determinarea OrK: 0,035 g (masa exactă) se dizolvă în 10 mL soluție 0,1 M NaOH, se ține 30 sec pe baie ultrasonoră, și se completează cu același solvent la 25 mL, într-un balon cotate. Se filtrează prin hârtie de filtru. 2mL de filtrat se diluează cu același solvent la 10 mL, într-un balon cotate, obținându-se o concentrație de 20 $\mu\text{g/mL}$.

Pregătirea soluției stock standard OrK: 0,025 g (masa exactă) OrK standard se dizolvă în 15 mL hidroxid de sodiu 0,1 M și se completează cu același solvent la 25 mL, într-un balon cotate. Se obține soluția stock standard de OrK 100 $\mu\text{g/mL}$.

Pregătirea soluției-standard de OrK pentru dozare: 2 mL soluție stock standard OrK se dizolvă în 5 mL hidroxid de sodiu 0,1 M și se completează cu același solvent la 10 mL, într-un balon cotate. Se obține soluția-standard de OrK pentru dozare 20 $\mu\text{g/mL}$.

Prepararea soluției-placebo. Substanțele auxiliare au fost cântărite în cantitățile necesare pentru a prepara 20 de pulberi, amestecate și omogenizate într-un mojar. Masa medie a pulberii de 1,528 g se cântărește și se introduce într-un balon cotate cu capacitatea de 25 mL și se dizolvă în 10 mL 0,1 mol/L NaOH (R), se menține pe baie de ultrasunet timp de 15 sec, amestecând periodic. După răcire până la temperatura $20 \pm 1^\circ\text{C}$, se completează volumul până la cotă cu același solvent și se filtrează prin hârtie de filtru. 1 mL din această soluție obținută se introduce într-un balon cotate cu capacitatea de 10 mL și se completează volumul până la cotă cu același solvent. Soluția-placebo a fost analizată la spectrofotometrul Agilent 8453 la $\lambda = 286 \pm 2$ nm, în cuva de 10 mm.

Liniaritatea metodei spectrofotometrice UV-Vis a fost evaluată prin analiza a cinci soluții-standard de OrK, cu concentrațiile de 5, 10, 20, 30 și 50 µg/mL prin luarea alicotei (0.5, 1.0, 2.0, 3.0 și 5.0 mL) din soluția stock standard OrK și completarea cu același solvent la 10 mL, într-un balon cotat. Măsurările au fost efectuate la $\lambda=286$ nm, corespunzătoare maximului de absorbție al OrK (figura 28).

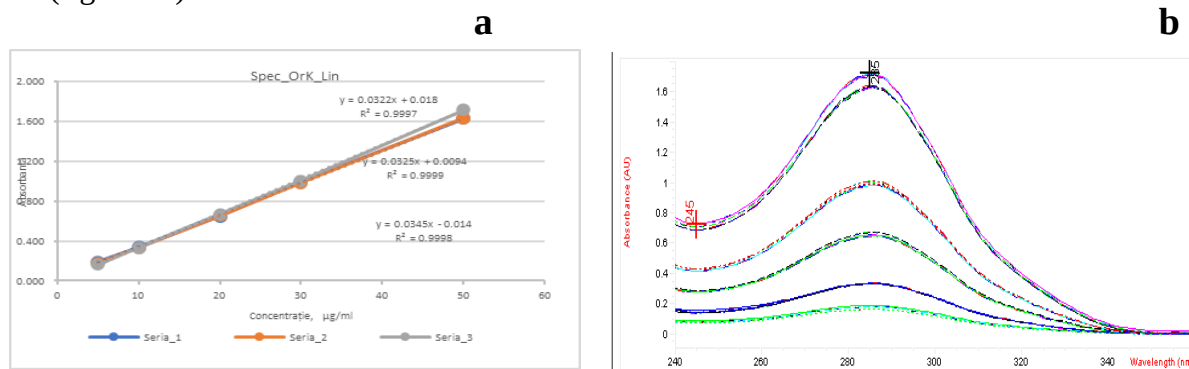


Figura 28. Liniaritate pentru a câte trei serii experimentale: a - curbele de calibrare și b - spectrele UV ale soluțiilor-standard orotat de potasiu la diferite niveluri de concentrație (5-50 µg/mL)

Pentru fiecare nivel de concentrație, determinările au fost realizate câte 5 determinări pentru 3 serii, iar valorile medii ale absorbantei au fost utilizate pentru prelucrarea rezultatelor (tabelul A12.1). Curbele de calibrare obținute sunt prezente în figura 28. În urma analizei, s-a stabilit că în domeniul de concentrații 5-50 µg/mL se respectă legea lui Bouguer-Lambert-Beer. Relația dintre absorbanta și concentrație este liniară, fiind descrisă de ecuația de regresie liniară: $y_{med} = 0.0331x + 0.0138$ cu $R^2 = 0.9998$, panta dreptei = 0,0331, ceea ce confirmă liniaritatea corespunzătoare a metodei spectrofotometrice UV-Vis în intervalul 5-50 µg/mL și demonstrează aplicabilitatea acesteia pentru determinarea cantitativă a OrK (tabelul A12.1).

Limita de detecție (LOD) și limita de cuantificare (LOQ) pentru orotatul de potasiu (OrK) au fost determinate conform recomandărilor ghidului ICH Q2 (R1), pe baza pantei curbei de calibrare (a) și a deviației standard, folosind următoarea ecuație: $LOD = 3,3 \cdot SD/a$ și $LOQ = 10 \cdot SD/a$. Valorile medii obținute au fost $LOD = 0,119$ µg/mL și $LOQ = 0,361$ µg/mL, ceea ce indică sensibilitatea adecvată a metodei spectrofotometrice pentru determinarea cantitativă a substanței analizate.

Acuratețea metodei spectrofotometrice de analiză a orotatului de potasiu (OrK) a fost stabilită prin aplicarea metodei adaosului standard. Determinările au fost realizate în triplicat la trei niveluri de concentrație: 80%, 100% și 120% din concentrația de lucru, corespunzătoare valorilor de 16,0; 20,0 și 24,0 µg/mL. Pentru fiecare nivel a fost determinată recuperarea procentuală a substanței, iar reproductibilitatea rezultatelor a fost apreciată prin calculul deviației standard relative ($RSD \leq 2\%$) și sunt prezentate în tabelul 14. Valorile obținute ale deviației standard relative (RSD) au fost $\leq 2\%$, încadrându-se în criteriul de acceptare și confirmând acuratețea corespunzătoare a metodei (tabelele A12.2 și A12.3).

Tabelul 14. Rezultatele determinării acurateții metodei spectrofotometrice de dozare a OrK din pulberea combinată în procesul de validare a metodei

Nivel de concentrație, %	Seria	Nn. determinări	Concentrația teoretică a OrK în proba, $\mu\text{g/mL}$	Concentrația standardului OrK adăugată în proba, $\mu\text{g/mL}$	Concentrația practică a OrK în proba, $\mu\text{g/mL}$	Concentrația recuperată a OrK în proba, %	SD, $\pm$	RSD, %
C_80%	1	5	22,88	16,00	22,66	99,03	0.04	0,16
	2	5	19,32		18,46	95,57	0.12	0,66
	3	5	19,02		18,40	96,76	0.03	0,17
C_100%	1	5	22,88	20,00	21,68	94,79	0.03	0,15
	2	5	19,32		19,07	98,68	0.05	0,25
	3	5	19,02		19,23	101,12	0.02	0,08
C_120%	1	5	22,88	24,00	22,89	100,04	0.03	0,12
	2	5	19,32		19,15	99,10	0.21	1,08
	3	5	19,02		19,52	102,65	0.01	0,07

Pentru **evaluarea preciziei** s-a efectuat metoda **evaluării repetabilității** pentru soluția-proba, efectuând câte 6 determinări pentru fiecare din 3 serii cu înregistrarea valorilor absorbanțelor obținute în aceeași zi (intra-zi), respectând aceleași condiții, și **evaluarea preciziei intermediare** în zile diferite (inter-zi), efectuate de către diferiți specialiști, utilizând spectrofotometre diferite: Agilent 8453 (SUA) și Shimadzu 1800 (Japonia), respectând aceleași condiții pentru concentrațiile luate în lucru (20 $\mu\text{g/mL}$). Valorile obținute ale deviației standard relative (RSD) au fost $\leq 2\%$, îndeplinind criteriul de acceptare pentru precizia metodei (tabelele A12.4, A12.5, A12.6).

Specificitatea metodei pentru determinarea OrK a fost evaluată prin compararea spectrelor soluției-placebo (conținând toți excipienții pulberii, fără SA) cu spectrul soluției-proba OrK (20 $\mu\text{g/mL}$). S-a constatat că soluția-placebo nu prezintă absorbție la lungimea de undă caracteristică OrK (286 nm) și nu interferează cu semnalul analitic al SA (figura 29), ceea ce confirmă specificitatea metodei spectrofotometrice UV-Vis pentru determinarea OrK.

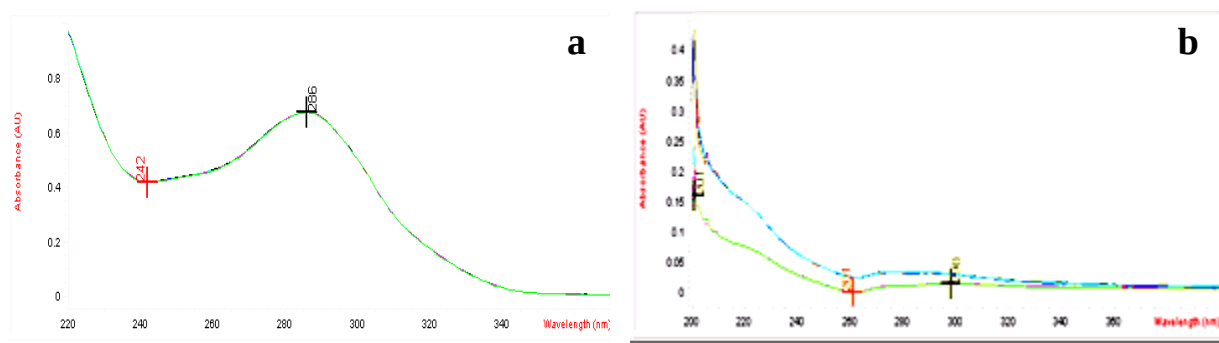


Figura 29. Spectrele de absorbție în ultraviolet ale soluției-proba orotat de potasiu (a) și ale soluției-placebo (b)

Robustețea metodei spectrofotometrice pentru determinarea OrK a fost investigată prin varierea următoarelor condiții spectrofotometrice: la 288 nm și 284 nm, precum și în prezența soluției de hidroxid de sodiu 0,01 M. Valorile RSD obținute în condițiile experimentale modificate au fost mai mici de 2%, încadrându-se în criteriul de acceptare stabilit și confirmând robustețea

metodei spectrofotometrice UV-Vis pentru determinarea OrK. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 15.

Tabelul 15. Rezultatele evaluării robusteții metodei spectrofotometrice de dozare a OrK în procesul de validare a metodei

N	Absorbanța la 288nm	Absorbanța la 284nm	Absorbanța la NaOH 0,01M	Conținutul la 288nm, g	Conținutul la 284nm, g	Conținutul în NaOH 0,01M, g
1	0.647	0.654	0.6309	0.148	0.149	0.148
2	0.647	0.654	0.6313	0.148	0.149	0.148
3	0.647	0.654	0.6310	0.148	0.149	0.148
4	0.647	0.655	0.6306	0.148	0.149	0.148
5	0.647	0.655	0.6306	0.148	0.149	0.148
Media	0.647	0.654	0.6309	0.148	0.149	0.148
SD	0.0000	0.0005	0.0003	0.0000	0.0001	0.0001
RSD	0.00	0.08	0.05	0.00	0.08	0.05

4.2.2. Validarea metodei spectrofotometrice pentru Spir

În procesul de validare a metodei spectrofotometrice pentru analiza Spir a fost aplicată aceeași metodologie de cercetare, ca și la OrK, conform ICH Q2(R1). Pentru selectarea solventului potrivit au fost analizați solvenții: etanol, metanol, acetonitril, dimetilformanidă, dimetilsulfoxid. Compararea spectrelor de absorbție obținute a arătat că în metanol, Spir prezintă un spectru mai stabil și o absorbție mai bine definită, ceea ce asigură o determinare analitică mai reproductibilă, astfel, metanolul a fost selectat pentru analizele spectrofotometrice [90, 93, 132].

Pregătirea soluției-probă pentru determinarea Spir: 0,210 g (masa exactă) se dizolvă în 10 mL metanol (R), se ține 30 sec pe baie ultrasonoră și se completează cu același solvent la 25 mL, într-un balon cotate. Se filtrează prin hârtie de filtru. 1 mL din filtrat se diluează cu același solvent la 10 mL, într-un balon cotate, obținându-se o concentrație de 10 $\mu\text{g/mL}$.

Pregătirea soluției stock standard Spir: 0,025 g (masa exactă) Spir standard se dizolvă în 15 mL metanol (R) și se completează cu același solvent la 25 mL, într-un balon cotate. Se obține soluția stock Spir de 100 $\mu\text{g/mL}$.

Pregătirea soluției-standard Spir pentru dozare: 1 mL soluție stock standard Spir se dizolvă în 5 mL metanol (R) și se completează cu același solvent la 10 mL, într-un balon cotate. Se obține soluția-standard Spir pentru dozare de 10 $\mu\text{g/mL}$.

În scopul determinării **liniarității** metodei spectrofotometrice pentru analiză Spir au fost pregătite soluțiile-standard de lucru la 5 niveluri de concentrație (5.0, 10.0, 15.0, 20.0 și 30.0 $\mu\text{g/mL}$). Măsurarea absorbanțelor soluțiilor preparate a fost repetată de 5 ori pentru fiecare serie (3 serii). În urma analizei, s-a determinat că metoda este liniară în intervalul de concentrație de 5-30 $\mu\text{g/mL}$ pentru Spir. S-a constatat ecuația de regresie liniară: $y = 0,0549x + 0,0169$ cu R^2 de 0,997 (figura 30 și tabelul A12.7).

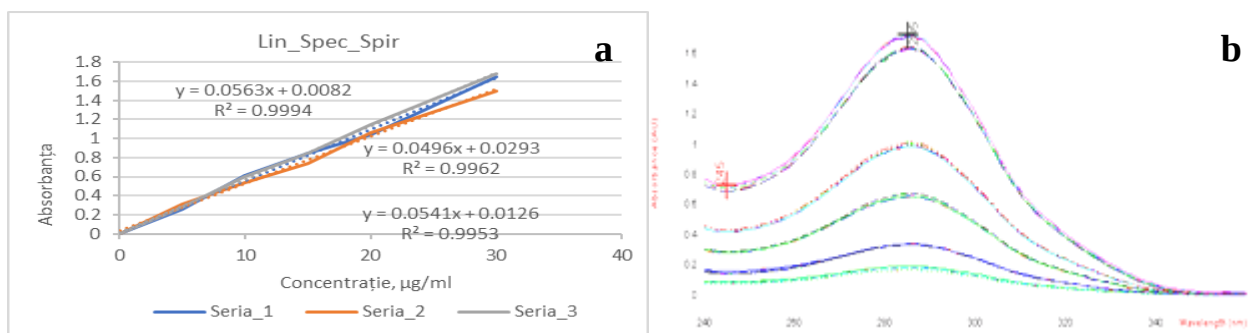


Figura 30. Liniaritate pentru a câte trei serii experimentale: curbele de calibrare (a) și spectrele UV ale soluțiilor-standard spironolactonă la diferite niveluri de concentrație (5-30 µg/mL) (b)

Rezultatele obținute confirmă liniaritatea metodei spectrofotometrice UV-Vis în domeniul de concentrații studiat și aplicabilitatea acesteia pentru determinarea cantitativă a Spir.

Limita de detecție (LOD) și limita de cuantificare (LOQ): LOD și LOQ determinate pentru Spir au fost de 0,14 µg/mL și 0,44 µg/mL și au arătat sensibilitatea metodei de dozare. Valorile obținute demonstrează sensibilitatea corespunzătoare a metodei date.

Acuratețea metodei a fost determinată pentru 3 serii experimentale prin metoda adaosului standard, la trei niveluri de concentrație: 80%, 100% și 120% corespunzătoare valorilor de 8,0; 10,0 și 12,0 µg/mL, obținute prin adăugarea soluțiilor-standard de 6, 10 și 14 µg/mL în soluția-probă cu concentrația 10 µg/mL în raport 1:1. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 16, unde $RSD \leq 2$ (tabelele A12.8 și A12.9). Valorile deviației standard relative (RSD) au fost $\leq 2\%$, încadrându-se în criteriul de acceptare stabilit și confirmând acuratețea corespunzătoare a metodei date.

Tabelul 16. Rezultatele evaluării acurateței metodei spectrofotometrice de dozare a spironolactonei din pulberea combinată în procesul de validare a metodei

Nivel de concentrație, %	Seria	Nr. determinări	Concentrația teoretică a Spir în proba, µg/mL	Concentrația standardului Spir adăugată în proba, µg/mL	Concentrația practică a Spir în proba, µg/mL	Concentrația recuperată a Spir în proba, %	SD, ±	RSD, %
C_80%	1	5	10.35	6,00	9.99	96.47	0.02	0.20
	2	5	10.12		9.97	98.52	0.03	0.30
	3	5	10,08		10.09	100.03	0.12	1.20
C_100%	1	5	10.35	10,00	10.24	98.87	0.02	0.86
	2	5	10.12		9.96	98.43	0.03	0.23
	3	5	10,08		9.92	98.36	0.07	0.28
C_120%	1	5	10.35	14,00	10.10	97.55	0.01	0.66
	2	5	10.12		9.99	98.75	0.02	1.53
	3	5	10,08		10.43	103.38	0.05	0.09

Specificitatea metodei a fost determinată prin evaluarea spectrelor soluției-placebo (conținând toți excipienții pulberii în afară de ingredientele active) prin lipsa de interferență sau

suprapuneri cu Spir la 239 nm. Spectrele soluțiilor-placebo nu interferă cu spectrele altor soluții de probă (10 µg/mL), care nu absorb la o lungime de undă identică sau foarte apropiată maximelor lor de absorbție (figurile 31.a și 31.b), confirmând specificitatea metodei date.

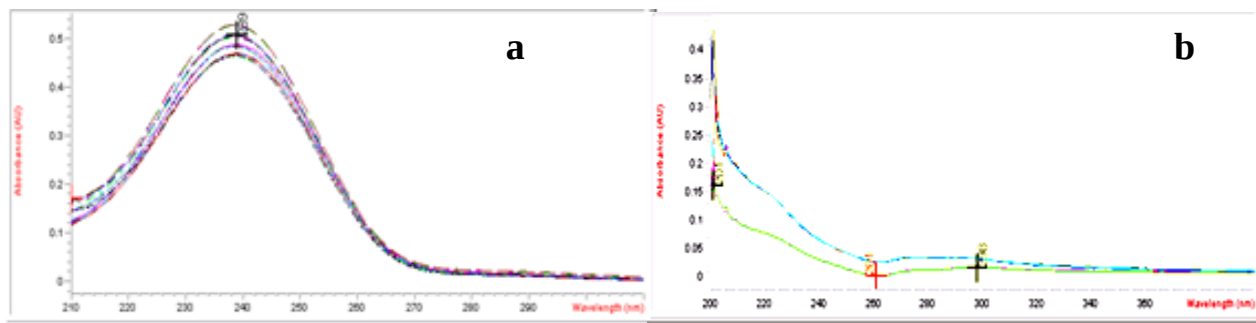


Figura 31. Spectrele de absorbție în ultraviolet ale soluției-proba Spir (a) și ale soluției-placebo (b)

A fost evaluată **precizia prin repetabilitatea** metodei (intra-zi), efectuând câte 6 determinări la 240 nm pentru fiecare soluția-proba (3 serii), respectând aceleași condiții, și prin **evaluarea preciziei intermediare** în zile diferite (inter-zi) efectuate de către diferiți specialiști, folosind diferite spectrofotometre: Agilent 8453 (SUA) și Shimadzu 1800 (Japonia), respectând aceleași condiții pentru concentrațiile luate în lucru (10 µg/mL). Rezultatele evaluării repetabilității și ale preciziei intermediare demonstrează că metoda spectrofotometrică îndeplinește criteriul de acceptare pentru precizie ($RSD \leq 2\%$) (tabelele A12.10, A12.11, A12.12). Variabilitatea redusă între determinările efectuate în zile diferite, de operatori diferiți și pe spectrofotometre diferite confirmă fiabilitatea metodei și aplicabilitatea acesteia pentru determinarea cantitativă a spironolactonei în pulberea combinată.

Robustețea metodei a fost determinată prin măsurarea absorbției soluțiilor-probă (10 µg/mL) la diferite lungimi de undă 238 ± 4 nm (234 nm și 242 nm). S-a determinat că aceste modificări în metoda schimbării condițiilor spectrofotometrice, au condus la modificări cantitative nesemnificative ale conținutului de Spir ($RSD \leq 2$), ceea ce confirmă faptul că metoda dezvoltată este robustă (tabelul 17).

Tabelul 17. Rezultatele evaluării robusteții metodei spectrofotometrice de dozare a Spir în procesul de validare a metodei

Nr determinări	Absorbanța la 236nm	Conținutul Spir la 236nm, g	Absorbanța la 242nm	Conținutul Spir la 242nm, g
1	0,419	0,0229	0,422	0,0231
2	0,420	0,0230	0,422	0,0231
3	0,420	0,0230	0,422	0,0231
4	0,420	0,0230	0,422	0,0231
5	0,420	0,0230	0,422	0,0231
Xmed	0,420	0,023	0,422	0,023
SD	0,00	0,00	0,00	0,00
RSD	0,10	0,10	0,00	0,00

Rezultatele obținute au confirmat precizia, acuratețea și robustețea metodei, valorile RSD sunt în limite admisibile și nu depășesc 2,0%.

Astfel, în urma validării, tehnicile spectrofotometrice elaborate pentru analiza OrK și Spir din forma farmaceutică au fost aplicate pentru cercetările ulterioare.

Metoda elaborată a fost inclusă în Monografie Farmacopeică ce reglementează calitatea produsului combinat tetracomponent „Kaliumcell”, sub formă de pulbere pentru administrare orală, utilizat în calitate de preparat medicamentos pentru uz intern.

4.2.3. Elaborarea și validarea metodei HPLC de dozare a principiilor active din pulberea combinată

Prima etapă a studiului a constat în analiza amestecului mecanic al SA cu scopul evaluării comportamentului cromatografic al componentelor și stabilirii condițiilor preliminare de separare. Determinările cromatografice au fost realizate utilizând un cromatograf de lichide Agilent 1100 High Performance Liquid Chromatograph, echipat cu detector UV-Vis. Separarea compușilor a fost efectuată pe o coloană cromatografică LiChrospher 100 RP-18 endcapped, cu dimensiunea particulelor de 5 μm (250 $\times$ 4 mm). Experimentele au fost efectuate în cadrul Laboratorului de Chimie Farmaceutică al Universității din Graz, Austria, sub coordonarea profesorului PhD Martin Schmid. Activitatea de cercetare s-a desfășurat în contextul mobilității academice CEEPUS CIII-RO-0010-14-1920 „Teaching and Learning Bioanalysis”.

În vederea optimizării metodei cromatografice pentru determinarea OrK și a Spir, au fost investigate mai multe compoziții ale fazei mobile și diferiți parametri cromatografici. În prima etapă a fost utilizată o fază mobilă constituită din acetonitril și soluție tampon fosfat 0,02 M în raport 2:98 (v/v), cu pH ajustat la 4. Analiza cromatografică s-a realizat la temperatura de 25 °C, cu un debit al fazei mobile de 1,0 mL/min, iar detecția s-a efectuat la lungimile de undă de 278 $\pm$ 2 nm și 240 $\pm$ 2 nm. În aceste condiții, a fost observat numai un timp de retenție de aproximativ (t_R) 3,06 $\pm$ 0,2 min, caracteristic standardului OrK. Conținutul determinat al OrK în probă a fost de 93,55 $\pm$ 0,15%.

Ulterior, au fost evaluate alte condiții cromatografice utilizând o fază mobilă constituită din acetonitril și soluție tampon fosfat 0,05 M în raport 50:50 (v/v), cu pH ajustat la 4. Separarea a fost realizată la temperatura coloanei de 40 °C, cu un debit al fazei mobile de 1,5 mL/min. În aceste condiții, au fost evidențiate două picuri cromatografice: primul pic, cu t_R 1,30 $\pm$ 0,2 min, a fost atribuit standardului OrK la 278 $\pm$ 2 nm în intervalul 0-3 min. Al doilea pic, cu t_R 5,7 $\pm$ 0,2 min, a corespuns Spir la 240 $\pm$ 2 nm, în intervalul 3,01-7 min.

Rezultatele obținute au indicat un conținut de 76,79 $\pm$ 0,09% pentru OrK și de 99,09 $\pm$ 0,2% pentru Spir. Având în vedere aceste rezultate, s-a considerat necesară optimizarea suplimentară a condițiilor cromatografice pentru obținerea unei separări mai eficiente utilizând o fază mobilă

constituită din metanol și acid fosforic 0,1 M în raport 60:40 (v/v), cu un debit al fazei mobile de 1,0 mL/min, în regim izocratic. Temperatura coloanei cromatografice a fost menținută constantă, la 30 °C, lungimea de undă a detectorului a fost stabilită la 279±2 nm pentru OrK și la 240±2 nm pentru Spir, volum de injectare 20 μL. În aceste condiții, s-a constatat că timpul de retenție al standardului OrK este 2,40±0,02 min și al standardului Spir este 7,12±0,02 min [19, 102, 132].

Prepararea soluției-probă: circa 0,4 g (masa exactă) pulbere de analizat, se trec într-un balon cotelat cu capacitatea de 25 mL, se adaugă 15 mL amestec de solvenți (MeOH:0,1 M H₃PO₄=50:50, V/V) R, se ține 2 min pe baie ultrasonoră, amestecând periodic. După răcire la temperatura 20±1 °C, se completează volumul până la cotă cu același solvent și se omogenizează. Soluția obținută se centrifughează 5 min la 3000-4000 rpm. Alicota (0,8 mL) din soluția centrifugă se introduce într-un balon cotelat cu capacitatea de 10 mL, la temperatura 20±1 °C, completându-se volumul până la cotă cu același amestec de solvenți și se filtrează prin filtrul de membrană (0,45 μm).

Prepararea soluției standard stock OrK: circa 0,005 g (masa exactă) OrK (standard analitic) se introduce într-un balon cotelat cu capacitatea de 10 mL și se dizolvă în 5 mL amestec de solvenți (MeOH: 0,1% H₃PO₄=50:50, V/V) R, apoi volumul soluției se completează cu același solvent și se omogenizează. Soluția conține circa 500 μg/mL OrK.

Prepararea soluției-standard OrK pentru dozare: 2 mL soluție stock de OrK se introduce într-un balon cotelat cu capacitatea 10 mL, se completează volumul soluției cu amestec de solvenți (MeOH: 0,1% H₃PO₄=50:50, V/V) R și se omogenizează. Soluția obținută conține circa 100 μg/mL OrK și se utilizează în ziua preparării.

Prepararea soluției standard stock Spir: circa 0,005 g (masa exactă) Spir (standard analitic) se introduce într-un balon cotelat cu capacitatea de 10 mL și se dizolvă în 5 mL amestec de solvenți (MeOH: 0,1% H₃PO₄=50:50, V/V) R, apoi volumul soluției se completează cu același solvent și se omogenizează. Soluția conține circa 500 μg/mL OrK.

Prepararea soluției-standard Spir pentru dozare: 1 mL soluție stock de Spir se introduce într-un balon cotelat cu capacitatea de 10 mL, se completează volumul soluției cu amestec de solvenți (MeOH: 0,1% H₃PO₄=50:50, V/V) R și se omogenizează. Soluția obținută conține circa 50 μg/mL Spir și se utilizează în ziua preparării.

Prepararea soluției-placebo: substanțele auxiliare au fost cântărite în cantitățile necesare pentru a prepara 20 de pulberi, amestecate și omogenizate într-un mojar. Masa medie a pulberii de circa 2 g se cântărește și se introduce într-un balon cotelat cu capacitatea de 25 mL și se dizolvă în 10 mL de amestec MeOH:0,1 M H₃PO₄=50:50, V/V. Aceasta se menține pe baia de ultrasunet timp de 15 sec, amestecând periodic. După răcire până la temperatura 20±1 °C se completează volumul până la cotă cu același solvent, se filtrează prin hârtia de filtru. 1 mL din această soluție obținută se introduce într-un balon cotelat cu capacitatea de 10 mL și se completează volumul până

la cotă cu același solvent. Soluțiile-placebo au fost analizate la cromatograf de lichide Shimadzu LC-20A, cu detecție UV la $\lambda=279\pm2$ nm pentru OrK și la 240 ± 2 nm pentru Spir.

Condițiile analizei cromatografice: coloana cromatografică Teknokroma C18, cu dimensiunile particulelor 5 μm , lungimea de 250 mm și diametrul intern 4,6 mm; detecția UV la $240\pm0,2$ nm și $279\pm0,2$ nm; temperatura coloanei de 30 °C; debitul fazei mobile 1,0 mL/min.

Verificarea utilității sistemului cromatografic (Ph. Eur. 2.2.46.): înainte de efectuarea analizei, coloana cromatografică se aduce la echilibru cu faza mobilă. Câte 20 μL soluție-standard pentru verificarea selectivității sistemului cromatografic, se injectează în cromatograf, înregistrând cel puțin 3 cromatograme în condițiile descrise mai sus. Apoi se injectează câte 20 μL soluție-standard pentru dozare, înregistrând cel puțin 5 cromatograme. Sistemul cromatografic se consideră util, dacă se îndeplinesc următoarele cerințe (figura 32):

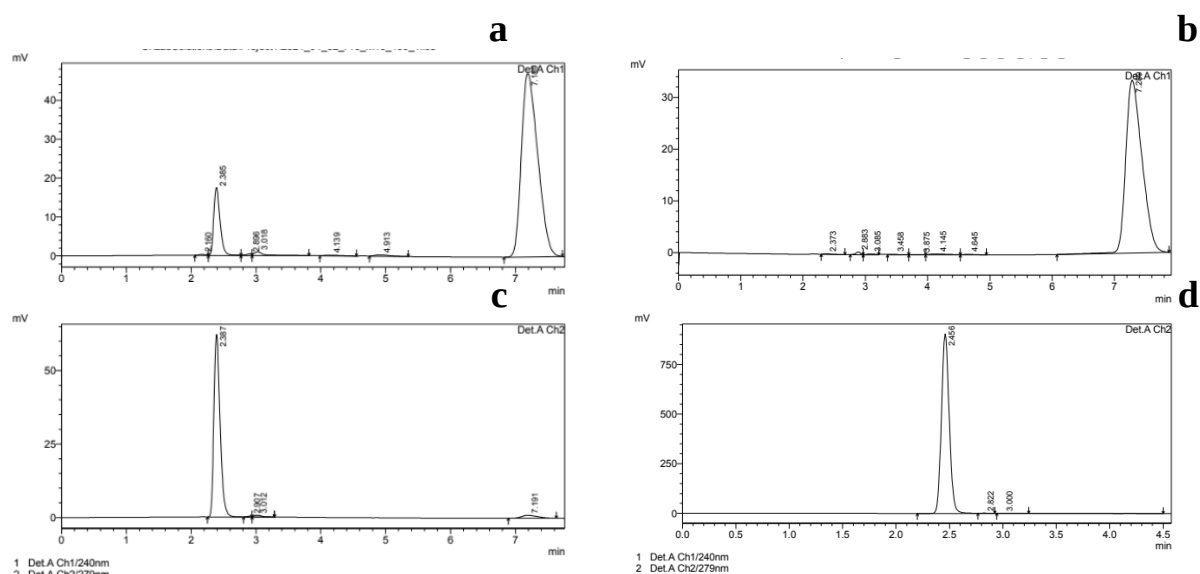


Figura 32. Cromatogramele înregistrate pentru soluțiile-probă Spir (a) și OrK (c), soluțiile-standard Spir (b) și OrK (d)

Pe cromatogramele soluției-standard pentru fiecare verificarea selectivității sistemului cromatografic se regăsesc picurile de Spir și OrK în secvența de eluare ce corespunde;

Pe cromatogramele soluției-standard pentru verificarea selectivității sistemului cromatografic rezoluția dintre picurile de Spir și OrK trebuie să fie cel puțin 1,5;

Eficiența sistemului cromatografic, calculată pentru picul de Spir din cromatogramele soluției-standard pentru dozare este cel puțin 2100 t.t., iar factorul de asimetrie, calculat la 0,05 de înălțime, se află în intervalul 0,8-1,5;

Coeficientul de variație a ariei picului de Spir și OrK din cromatogramele soluției-standard pentru dozare trebuie să fie mai puțin de 2%.

Pentru evaluarea **liniarității** metodei cromatografice au fost preparate cinci niveluri de concentrație în intervalul 10-150 $\mu\text{g/mL}$ (10, 25, 50, 100 și 150 $\mu\text{g/mL}$) pentru standard OrK și

standard Spir. Soluțiile au fost obținute prin prelevarea unor alicote corespunzătoare din soluția standard stock (0,2 mL; 0,5 mL; 1,0 mL; 2,0 mL și 3,0 mL), ce se diluează cu amestecul de solvenți (MeOH: 0,1% H_3PO_4 =50:50, V/V) până la 10 mL, într-un balon cotat. Determinările cromatografice au fost realizate în triplicate pentru fiecare nivel de concentrație în condițiile cromatografice stabilite anterior.

În urma analizei HPLC, s-a demonstrat că în domeniul de concentrații 50-150 $\mu\text{g/mL}$ există o relație liniară între aria picului și concentrație. Pentru OrK, ecuația medie de regresie a fost $y = 4779x + 21660$ ($R^2 = 0,994$), iar pentru Spir, $y = 58865x + 95356$ ($R^2 = 0,9994$). Valorile coeficienților de determinare confirmă liniaritatea metodei HPLC-UV și aplicabilitatea acesteia pentru determinarea cantitativă a OrK și Spir în intervalul de concentrații studiat.

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 18 și figura 33.

Tabelul 18. Valorile medii ale ariilor picurilor cromatografice ale soluțiilor-standard OrK și standard Spir obținute prin HPLC în trei serii experimentale la diferite niveluri de concentrație (10-150 $\mu\text{g/mL}$)

C, $\mu\text{g/mL}$	Aria pic. sol. stand. OrK Seria 1	Aria pic. sol. stand. OrK Seria 2	Aria pic. sol. stand. OrK Seria 3	Aria pic. media a sol. stand. OrK	Aria pic. sol. stand. Spir Seria 1	Aria pic. sol. stand. Spir Seria 2	Aria pic. sol. stand. Spir Seria 3	Aria pic. media a sol. stand. Spir
10	46226	44437	46437	45700	601 911	603 113	604 312	603 112
25	115689	112174	115373	114412	1 474 275	1 482 356	1 470 826	1 475 819
50	184273	234617	185995	201628	2 857 601	2 859 799	2 862 469	2 859 956
100	476997	479472	466099	474189	6 037 948	6 050 456	6 021 357	6 036 587
150	745138	754608	757316	752354	9 222 544	9 228 179	9 223 089	9 224 604

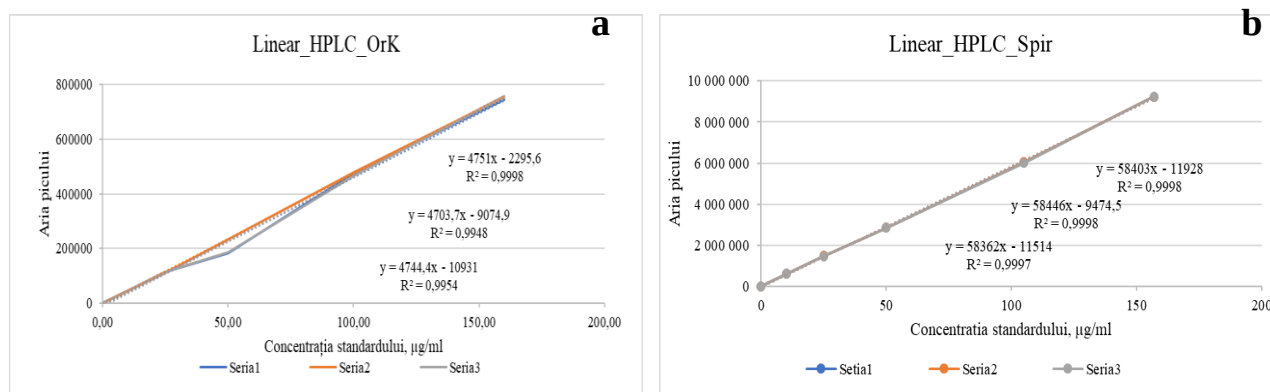


Figura 33. Curbele de calibrare ale soluțiilor-standard pentru OrK (a) și Spir (b) la diferite niveluri de concentrație (10-150 $\mu\text{g/mL}$) prin HPLC

Limitele medii de detecție (LOD) și de cuantificare (LOQ) determinate pentru metoda HPLC au constituit: pentru orotatul de potasiu (OrK), LOD = 1,28 $\mu\text{g/mL}$ și LOQ = 3,88 $\mu\text{g/mL}$, iar pentru spironolactonă (Spir), LOD = 1,03 $\mu\text{g/mL}$ și LOQ = 3,12 $\mu\text{g/mL}$, demonstrând sensibilitatea metodei de dozare.

Acuratețea metodei cromatografice a fost evaluată prin aplicarea tehnicii de adaos standard,

utilizând probe îmbogățite cu cantități cunoscute de standard SA. Determinările au fost realizate în triplicat pentru trei niveluri de concentrație, respectiv 80%, 100% și 120% din concentrația nominală pentru OrK (100 µg/mL) și Spir (15,5 µg/mL), în intervalul 10-150 µg/mL. Prepararea soluțiilor a presupus suplimentarea soluției- probă cu volume corespunzătoare din soluțiile-standard, urmată de analiza cromatografică a acestora în condițiile cromatografice stabilite anterior. Valorile obținute ale recuperării au confirmat acuratețea corespunzătoare a metodei cromatografice pentru determinarea cantitativă a OrK și Spir în intervalele de concentrație studiate.

Rezultatele sunt reflectate în tabelul 19 și prelucrate statistic (tabelul A13.1).

Tabelul 19. Rezultatele acurateței metodei HPLC de dozare a OrK și Spir din pulbere combinată în procesul de validare a metodei

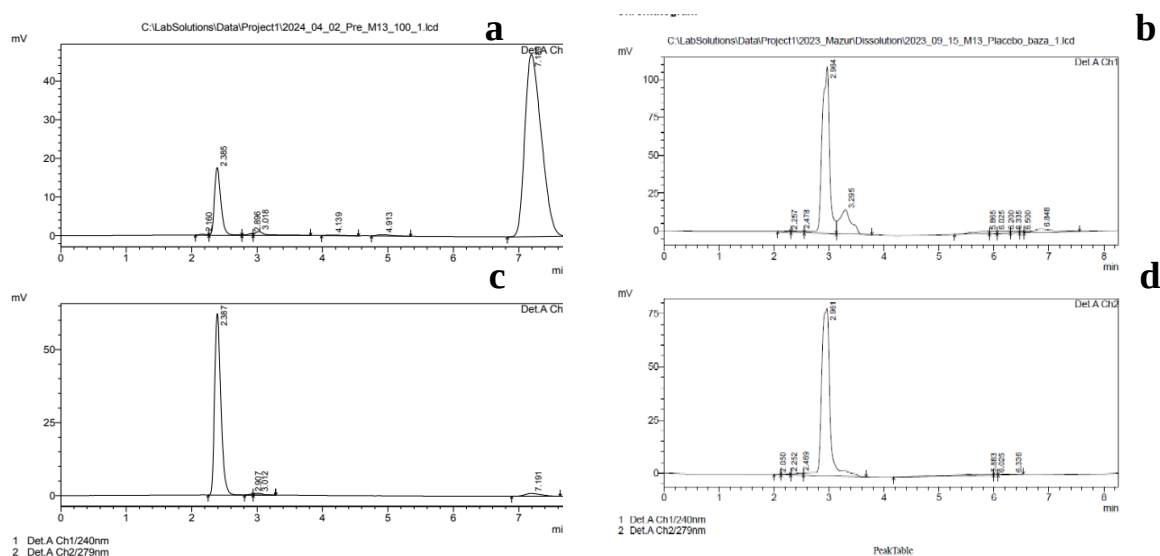
Nivel de concentrație a OrK, %	Seria	n	Concentrația teoretică a SA în proba, µg/mL	Concentrația standardului SA adaugată în proba, µg/mL	Concentrația teoretică a SA după adaugarea standardului în proba, µg/mL	Concentrația practică a SA după adaugarea standardului în proba, %	Concentrația practică a SA în proba, µg/mL	Concentrația recuperată a SA în proba, %	SD	RSD
OrK										
C_80%	1	5	98.41	60	80	79.90	98.29	99.88	0.18	0.18
	2	5	97.37			80.59	98.09	100.74	0.16	0.17
	3	5	98.41			80.25	98.72	100.31	0.60	0.61
C_100%	1	5	98.41	100	100	100.37	98.78	100.37	1.86	1.88
	2	5	97.37			100.99	98.34	100.99	0.34	0.34
	3	5	98.41			100.25	98.66	100.25	0.16	0.17
C_120%	1	5	98.41	140	120	119.18	97.74	99.32	0.24	0.25
	2	5	97.37			120.64	97.89	100.54	0.07	0.07
	3	5	98.41			120.17	98.55	100.14	0.04	0.05
Spir										
C_80%	1	5	16.52	12.4	13.95	77	15.99	96.79	0.25	0.16
	2	5	16.45			79	16.15	98.20	0.06	0.36
	3	5	16.12			80	16.13	100.09	0.03	0.19
C_100%	1	5	16.52	15.5	15.5	96	15.93	96.45	0.09	0.59
	2	5	16.45			99	16.28	98.95	0.03	0.17
	3	5	16.12			101	16.22	100.62	0.06	0.35
C_120%	1	5	16.52	18.6	17.05	114	15.64	94.69	0.13	0.84
	2	5	16.45			118	16.17	98.27	0.09	0.57
	3	5	16.12			121	16.23	100.66	0.02	0.14

Evaluarea **preciziei** metodei analitice a fost realizată prin investigarea repetabilității și a preciziei intermediare. Repetabilitatea metodei a fost determinată prin analiza a șase probe preparate la nivelul de concentrație corespunzător valorii de 100% pentru OrK de 100 µg/mL și Spir de 15,5 µg/mL în condiții experimentale identice. Precizia intermediară s-a determinat, efectuând 5 determinări în 2 zile diferite, în aceleași condiții experimentale, în același laborator, însă de către operatori diferiți (tabelele A13.2, A13.3, A13.4, A13.5). Rezultatele obținute demonstrează că metoda analitică prezintă o precizie corespunzătoare atât în condiții de repetabilitate, cât și de precizie intermediară. Valorile RSD s-au încadrat în limita de acceptare

($\leq 2\%$).

Robustețea. Robustețea metodei HPLC a fost evaluată prin modificarea controlată a unor parametri principali ai metodei de analiză. În acest scop, debitul fazei mobile a fost modificat cu $\pm 0,1$ mL/min, raport de faze mobile (MeOH: H₃PO₄ 0,1%=70:30 și 80:20). Analiza rezultatelor obținute în aceste condiții a permis aprecierea stabilității metodei și a influenței eventualelor variații ale parametrilor operaționali asupra performanței analitice (tabelul A13.6). S-a observat că, odată cu creșterea proporției fazei organice (metanol) până la 70%, timpul de retenție al spironolactonei s-a redus de la aproximativ 7,1 min la 3,6 min, iar la creșterea proporției fazei organice până la 80% s-a redus până la aproximativ 2,3 min, în timp ce pentru OrK s-au observat doar modificări nesemnificative ale timpului de retenție. Modificarea debitului fazei mobile cu $\pm 0,1$ mL/min a determinat schimbările relativ reduse ale timpului de retenție de la 2,96 la 2,46 min pentru OrK și de la 7,1 la 6,86 min pentru Spir. Astfel, metoda HPLC elaborată prezintă o robustețe corespunzătoare în limitele parametrilor studiați, cu mențiunea că proporția fazei organice reprezintă un parametru critic pentru retenția spironolactonei și necesită un control riguros în timpul analizei.

Specificitatea. Evaluarea specificității metodei s-a realizat prin compararea cromatogramelor obținute pentru probele analizate cu cele corespunzătoare soluției-placebo, ceea ce a demonstrat că numai la $t_R = 2,96 \pm 0,2$ min (apropiat de t_R OrK $2,39 \pm 0,2$ min) este un pic mai slab și interferența nu este semnificativă, ceea ce a confirmat faptul că aceștia nu produc semnale cromatografice la timpii de retenție caracteristici compușilor activi. Rezultatele obținute confirmă specificitatea metodei HPLC elaborate pentru determinarea substanțelor active în prezența componentelor matricei placebo (figura 34).



Rezultatele obținute au confirmat precizia, acuratețea și robustețea metodei, valorile RSD sunt în limitele admisibile și nu depășesc 2,0%. Astfel, în urma validării, tehnicile cromatografice elaborate pentru analiza OrK și Spir din forma farmaceutică au fost aplicate pentru cercetările ulterioare. Pentru prima dată a fost elaborată o metoda HPLC pentru determinarea calitativă simultană a două substanțe active (OrK și Spir) în pulbere combinată sub forma de sachete pentru tratamentul hipopotasemiei. Metoda elaborată a fost inclusă în Monografie Farmaceutică pentru determinarea purității SA, ce reglementează calitatea produsului combinat tetracomponent „Kaliumcell”, sub formă de pulbere pentru administrare orală, utilizat în calitate de preparat medicamentos pentru uz intern. Metoda elaborată a fost utilizată pentru efectuarea testului de dizolvare și a fost inclusă în Monografie Farmaceutică ce reglementează calitatea produsului combinat tetracomponent „Kaliumcell”, sub formă de pulbere pentru administrare orală, utilizat în calitate de preparat medicamentos pentru uz intern.

4.3. Dozarea SA din pulberea combinată

4.3.1. Dozarea complexonometrică a aspartatului de magneziu

Conținutul de AspMg din pulbere a fost determinat prin metoda complexonometrică, utilizând soluție Edetat disodic 0,05 mol/L.

Se prepară soluție tampon amoniacală pH 10: 5,4 g clorură de amoniu (*R*) se dizolvă în 50 mL apă proaspăt fiartă și răcită. Se adaugă 35 mL amoniac concentrat-soluție (*R*) și se completează cu apă proaspăt fiartă și răcită la 100 mL, într-un balon cotate. Se determină pH-ul soluției ce trebuie să fie cuprins în limitele 9,5-10,6.

Tehnica de lucru: 0,5 g (masa exactă) de pulbere, se dizolvă în apă purificată la 25 mL, într-un balon cotate și se filtrează prin hârtie de filtru, primii 10 mL se aruncă. Din soluția obținută, se ia 5 mL și se adaugă 2-3 mL tampon amoniacal pH 10 (*R*), câteva cristale de eriocrom T(*I*) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/L ($K=0,984$) până la colorație albastră. Au fost analizate 3 serii, câte 5 determinări.

În paralel se efectuează determinarea cu o probă-martor: la 5 mL apă se adaugă 2-3 mL tampon amoniacal pH 10 (*R*), câteva cristale de eriocrom T(*I*) și se titrează cu edetat disodic 0,05 mol/L.

Determinările au fost realizate în triplicat în mediu tamponat la pH adecvat (≈ 10), în prezența indicatorului eriocrom negru T (*I*), care permite evidențierea punctului de echivalență prin schimbarea culorii soluției din roșu-vișiniu în albastru. Conținutul AspMg în g, se calculează conform formulei 9:

$$X = \frac{(V_{Na_2EDTA} - V_{martor}) * T_{Na_2EDTA/AspMg} * K * P * 25}{m_{pr} * 5} \quad (9)$$

unde: V_{NaOH} - volumul soluției NaOH 0,1 M consumat la titrarea sumei AspK și AspMg, mL;

V_{Na_2EDTA} - volumul soluției Na_2EDTA consumat la titrarea AspMg, mL;

$T_{NaOH/AspK}$ - titrul soluției titrate în raport cu substanța de analizat, g/mol;

m_{pr} - masa probei, g;

K - coeficient de corecție al soluției titrate;

P - masa medie a conținutului a 20 sachetelor, g.

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 20 (tabelul A14.1) și se încadrează în limitele admisibile: cel puțin 0,1502 mg și cel mult 0,1600, $p=0,086$ (limitele 0.1501-0.1659 g) și $RSD < 2,0\%$.

4.3.2. Dozarea formolică a aspartatului de potasiu

La titrarea cu hidroxid de sodiu (0,1 M NaOH) se determină conținutul sumei a celor două SA (AspK și AspMg). În aceste condiții, conținutul de AspK în grame a fost calculat prin metoda diferenței (formula 10).

Tehnica de lucru: 0,5 g (masa exactă) de pulbere, se dizolvă în apă purificată la 25 mL, într-un balon cotate și se filtrează prin hârtie de filtru, primii 10 mL se aruncă. Din soluția obținută, se ia 5 mL și se adaugă 5 mL formalină, în prealabil neutralizată cu fenolftaleină-soluție (I) și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/L în prezența de roșu neutru-soluție (I) până la colorație galbenă. Au fost analizate 3 serii, câte 5 determinări.

În paralel se efectuează determinarea cu o probă-martor: la 5 mL apă se adaugă 2 picături roșu neutru-soluție (I), 5 mL formalină, în prealabil neutralizată cu fenolftaleină-soluție (I), și se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/L, până la colorație galbenă.

Conținutul AspK în g, se calculează după formula 10:

$$X = \frac{(V_{NaOH} - V_{Na_2EDTA}) * T_{NaOH/AspK} * K * P * 25}{m_{pr} * 5} \quad (10)$$

unde: V_{NaOH} - volumul soluției NaOH 0,1 M consumat la titrarea sumei AspK și AspMg, mL;

V_{Na_2EDTA} - volumul soluției Na_2EDTA consumat la titrarea AspMg, mL;

$T_{NaOH/AspK}$ - titrul soluției titrate în raport cu substanța de analizat, g/mol;

m_{pr} - masa probei, g;

K - coeficient de corecție al soluției titrate;

P - masa medie a conținutului sachetelor, g.

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 20 și se încadrează în limitele admisibile: cel puțin 0,1339 mg și cel mult 0,1424, $p=0,129$ (limitele 0.1330-0.1470 g) și RSD nu depășesc 2,0%. Prelucrarea statistică a rezultatelor experimentale este prezentată în Anexa 14 (tabelul A 14.1).

Tabelul 20. Rezultatele dozării prin metodele complexonometrică și formolică a AspMg și AspK pentru trei serii experimentale (n=5)

Parametri\ SA		C (aspK) prin dozarea formolică, g			C (aspMg) prin complexonometrică, g		
Seria		1	2	3	1	2	3
n		5	5	5	5	5	5
Media, $\bar{x}$		0.139500	0.137140	0.136960	0.156000	0.151800	0.153600
95% Î	Limita de jos	0.136633	0.134440	0.135090	0.152173	0.149255	0.150023
	Limita de sus	0.142367	0.139840	0.138830	0.159827	0.154345	0.157177
Mediana		0.139500	0.136800	0.136600	0.157000	0.152000	0.154000
Abaterea medie		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Abaterea standard		0.0023087	0.0021744	0.0015060	0.0030822	0.0020494	0.0028810
Valoare minimă		0.1366	0.1339	0.1348	0.1520	0.1502	0.1510
Valoare maximă		0.1424	0.1396	0.1384	0.1600	0.1550	0.1580
Domeniul, R		0.0058	0.0057	0.0036	0.0080	0.0050	0.0070
Interval intercuartilic, IQR		0.0044	0.0038	0.0027	0.0055	0.0035	0.0050
RSD		1.65	1.59	1.10	1.98	1.35	1.88
Abaterea standard a mediei		0.00103	0.00097	0.00067	0.00138	0.00092	0.00129
p>0.05		0.129			0.086		

4.3.3. Dozarea AES și AAS a potasiului și magneziului

Conținutul de potasiu și magneziu în probele analizate a fost determinat prin metoda spectrometriei de emisie/absorbție atomică (AES/AAS), conform procedurii descrise în Capitolul 2.2. Analizele au fost efectuate în condiții optime de lucru, utilizând soluții-standard corespunzătoare pentru calibrare. Au fost construite curbe de calibrare utilizând soluții-standard corespunzătoare în triplicat: pentru potasiu în domeniul de concentrații 2,5-10,0 mg/L și pentru magneziu în domeniul de concentrații 1,0-4,0 mg/L. Valoarea coeficientului Pearson (R^2) pentru potasiu este de 0,9947 și pentru magneziu $R^2=0,9994$, ceea ce demonstrează o corelație liniară excelentă între concentrație și răspunsul analitic (figura 35).

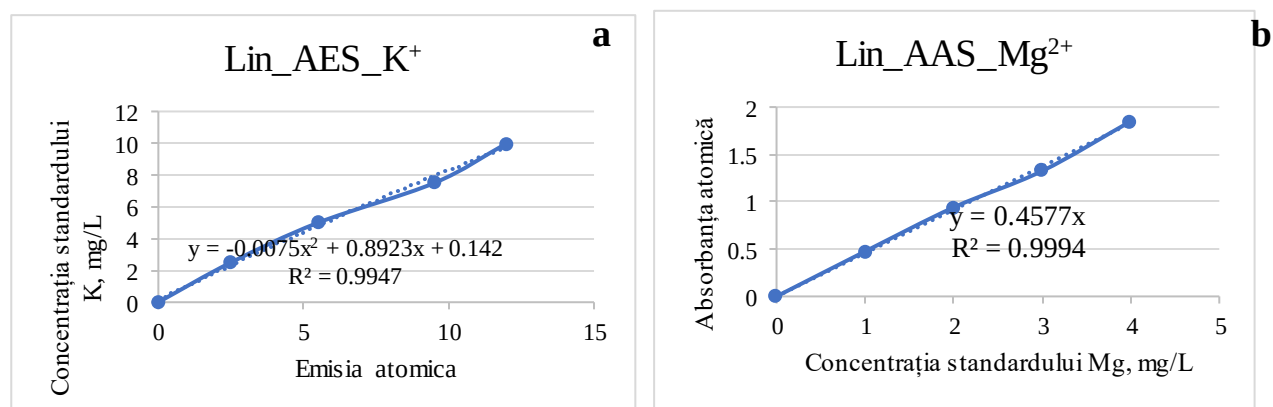


Figura 35. Curbele de calibrare obținute pentru soluțiile-standard de potasiu (a) și magneziu (b) prin metodele AES/AAS pentru 3 serii

Calcululele concentrațiilor de potasiu și magneziu au fost efectuate pe baza ecuațiilor curbelor de calibrare obținute pentru soluțiile-standard. Conținutul elementelor în probele analizate a fost determinat prin interpolarea valorilor absorbantei/emisiei pe curbele de calibrare corespunzătoare.

Tabelul 21. Rezultatele dozării AspK, OrK și AspMg prin spectroscopie de emisie și absorbție atomică, exprimate în grame pentru trei serii experimentale (n=5)

Parametrii SA		AES pentru K, g			AAS pentru Mg, g		
Seria		1	2	3	4	5	6
n		4	4	4	4	4	4
Media, $\bar{x}$		0.0623	0.0623	0.0620	0.01300	0.01303	0.01300
95% Î	Limita de jos	0.0607	0.0615	0.0620	0.01261	0.01279	0.01282
	Limita de sus	0.0638	0.0630	0.0620	0.01339	0.01326	0.01318
Mediana		0.0625	0.0620	0.0620	0.01295	0.01310	0.01300
Abaterea medie		0.000	0.000	0.000	0.00000	0.00000	0.00000
Abaterea standard		0.00096	0.00050	0.00000	0.00024	0.00015	0.00012
Valoare minimă		0.0610	0.0620	0.0620	0.01280	0.01280	0.01290
Valoare maximă		0.0630	0.0630	0.0620	0.01330	0.01310	0.01310
Domeniul, R		0.00	0.00	0.00	0.00050	0.00030	0.00020
Interval intercuartilic, IQR		0.00	0.00	0.00	0.00045	0.00023	0.00020
RSD		1.54	0.80	0.00	1.88	1.15	0.89
Abaterea standard a mediei		0.00048	0.00025	0.00000	0.00012	0.00008	0.00006
P>0.05		0.811			0.974		

Prelucrarea statistică a rezultatelor experimentale este prezentată în tabelul 21 și Anexa 14 (tabelul A14.2). Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 21 și se încadrează în limitele admisibile: pentru potasiu elementar cel puțin 0,061 g și cel mult 0,063 g, $p=0,811$ (limitele 0,0591-0,06541 g) și pentru magneziu elementar cel puțin 0,0128g și cel mult 0,0133 g, $p=0,974$ (limitele 0,0126-0,0139 g), RSD nu depășește 2,0% .

Datele experimentale indică o bună reproductibilitate a metodei, valorile determinate, încadrându-se în limitele acceptabile pentru determinările analitice.

4.3.4. Dozarea spectrofotometrică a principiilor active: orotat de potasiu și spironolactonă

A fost efectuată dozarea principiilor active din pulberea combinată, utilizând metodele elaborate și validate în Capitolul 4.2 al lucrării. Determinarea cantitativă a SA a fost realizată la lungimile de undă caracteristice fiecărui compus: la 286 ± 2 nm pentru soluția-probă OrK în 0,1 M NaOH (0,002%) și la 238 ± 2 nm pentru soluția-probă Spir în metanol (0,001%).

Tehnica de lucru pentru pregătirea soluției-standard de orotat de potasiu: 0,0025 g (masă exactă) orotat de potasiu standard, se dizolvă în 10 mL hidroxid de sodiu 0,1 mol/L, se plasează în baia sonoră pentru 30 secunde și apoi se completează cu același solvent la 25 mL, într-un balon cotate. Din soluția obținută se ia 1 mL și se diluează cu hidroxid de sodiu 0,1 mol/L până la 10 mL, într-un balon cotate. Se citește absorbanta la spectrofotometru în cuva de 10 mm, la 286 ± 2 nm,

folosind ca soluție de referință - hidroxid de sodiu 0,1 mol/L.

Tehnica de lucru pentru pregătirea soluției-probă de orotat de potasiu: 0,035 g (masă exactă) probă, se dizolvă în 10 mL hidroxid de sodiu 0,1 mol/L, se plasează în baia ultrasonoră pentru 30 secunde și apoi se completează cu același solvent la 25 mL, într-un balon cotat. Se filtrează prin hârtia de filtru, primii 10 mL se aruncă. Din soluția obținută se iau 2 mL și se diluează cu același solvent până la 10 mL, într-un balon cotat. Se citește absorbanta la spectrofotometru în cuva de 10 mm, la 286 ± 2 nm, folosind ca soluție de referință - hidroxid de sodiu 0,1 mol/L. Se prepară 3 serii și se efectuează câte 5 determinări pentru fiecare serie.

Pentru analiza spironolactonei, au fost stabilite condițiile spectrofotometrice: soluțiile se pregătesc pe bază de metanol (R), folosind ca soluție de referință - metanol (R) și spectrele în ultraviolet se înregistrează la 239 ± 2 nm.

Tehnica de lucru pentru pregătirea soluției-standard de spironolactonă: 0,0025 g (masă exactă) spironolactonă standard, se dizolvă în 10 mL metanol (R), se plasează în baia sonoră pentru 30 secunde și apoi se completează cu același solvent până la 25 mL, într-un balon cotat. Din soluția obținută se ia 1 mL și se diluează cu metanol (R) până la 10 mL, într-un balon cotat. Se citește absorbanta la spectrofotometru în cuva de 10 mm, la 239 ± 2 nm, folosind ca soluție de referință - metanol (R).

Tehnica de lucru pentru pregătirea soluției-probă de spironolactonă: 0,210 g (masă exactă) probă, se dizolvă în 10 mL metanol (R), se plasează în baia sonoră pentru 30 secunde și apoi se completează cu același solvent până la 25 mL, într-un balon cotat, apoi se filtrează. Din soluția filtrată se ia 1 mL. se diluează cu metanol (R) până la 10 mL, într-un balon cotat. Se citește absorbanta la spectrofotometru în cuva de 10 mm, la 239 ± 2 nm, folosind ca soluție de referință - metanol (R). Se prepară 3 serii și se efectuează câte 5 determinări pentru fiecare serie.

Conținutul de OrK și Spir din probele analizate a fost calculat pe baza valorilor absorbanțelor obținute experimental, utilizând relația matematică prezentată în formula. Cele 3 serii de soluții au fost analizate efectuând câte 5 determinări pentru fiecare probă de analiză. În calitate de soluție de referință s-a folosit soluție NaOH 0,1 M. Conținutul de SA (X), în g, s-a calculat conform formulei (11):

$$C, g = \frac{A_{pr} * m_{st} * V_{pr} * P}{A_{st} * m_{pr} * V_{st}} \quad (11)$$

unde: A_{pr} - absorbanta medie a celor 3 serii a soluțiilor-probă;

A_{st} - absorbanta medie a celor 3 serii a soluțiilor-standard;

m_{pr} - masa probei, luată în lucru, g;

m_{st} - masa substanței standard, g;

P - masa medie a conținutului a 20 de pachete, g;

V_{pr} și V_{st} - volumul de solvent folosit la diluția probei și al standardului.

Rezultatele sunt prezentate în tabelul 22 și Anexa 14 (tabelul A14.3):

Tabelul 22. Rezultatele dozării spectrofotometrice a spironolactonei și orotatului de potasiu: absorbanta și conținutul (g) pentru trei serii experimentale (n=5)

Parametri\ SA		C (OrK) prin spectrofotometrie, g			C (Spir) prin spectrofotometrie, g		
Seria		1	2	3	1	2	3
Nr		5	5	5	5	5	5
Media, $\bar{x}$		0.1501	0.1486	0.1504	0.0237	0.0238	0.0240
95% Î	Limita de jos	0.1487	0.1471	0.1478	0.0233	0.0235	0.0237
	Limita de sus	0.1515	0.1501	0.1530	0.0242	0.0241	0.0243
Mediana		0.1496	0.1482	0.1491	0.0237	0.0239	0.0240
Abaterea medie		0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Abaterea standard		0.0011	0.0012	0.0021	0.0004	0.0002	0.0002
Valoare minimă		0.1492	0.1475	0.1489	0.0232	0.0234	0.0237
Valoare maximă		0.1518	0.1501	0.1537	0.0242	0.0239	0.0243
Domeniul, R		0.0027	0.0026	0.0047	0.0010	0.0005	0.0006
Interval intercuartilic, IQR		0.0020	0.0024	0.0035	0.0005	0.0003	0.0004
RSD		0.76	0.82	1.37	1.51	0.94	0.93
Abaterea standard a mediei		0.00051	0.00055	0.00092	0.00016	0.00010	0.00010
P>0.05		0.175			0.235		

Prelucrarea statistică a rezultatelor experimentale este prezentată în tabelul A 14.3. Rezultatele medii obținute se încadrează în limitele admisibile: pentru Spir cel puțin 0,0232 g și cel mult 0,0243 g, $p=0.235$ (limitele 0.0222-0.0258 g) și pentru OrK cel puțin 0,1475 g și cel mult 0,1537 g, $p=0.175$ (limitele 0.1425-0.1575 g) sunt în limite și RSD nu depășește 2,0%.

4.3.5. Dozare HPLC a principiilor active: orotat de potasiu și spironolactonă

Determinarea cantitativă a SA (OrK și Spir) se efectuează prin metoda HPLC conform prevederilor de la „Cromatografie de lichide sub presiune” *Ph. Eur.* 2.2.29. (FR, ed. X, p. 1044 (IX.C.26.4), folosind cromatograf de lichide Shimadzu LC-20A, cu detecție UV.

Tehnica de lucru pentru pregătirea soluției - proba: 0,4 g (masă exactă) probă, se dizolvă în 15 mL amestec de solvenți (MeOH:0,1% $H_3PO_4=50:50$, V/V), se menține pe baia de apă ultrasonoră 30 secunde, amestecând periodic. După răcire la temperatura 20 ± 1 °C se completează cu același amestec de solvenți până la 25 mL, într-un balon cotat, se omogenizează. Soluția obținută se centrifughează timp de 5 min la 3 000- 4 000 rotații per minut. 0,8 mL soluție centrifugată se diluează cu același amestec de solvenți până la 10 mL, într-un balon cotat, și se filtrează prin filtru de membrana 0,45 μ m. Soluția filtrată conține circa 15 μ g/mL Spir și 100 μ g/mL OrK, ce se utilizează în ziua preparării.

Tehnica de lucru pentru pregătirea soluției-standard de spironolactonă: 0,005 g (masă exactă) spironolactonă-standard, se dizolvă în 5 mL amestec de solvenți (MeOH:0,1% $H_3PO_4=50:50$, V/V), se plasează în baia sonoră pentru 30 secunde și apoi se completează cu același

solvent până la 10 mL, într-un balon cotate. Din soluția obținută se ia 0,3 mL și se diluează cu același amestec de solvenți până la 10 mL, într-un balon cotate. Soluția obținută se filtrează prin filtru de membrana 0,45μm. Soluția filtrată conține circa 15μg/mL Spir.

Tehnica de lucru pentru pregătirea soluției-standard de orotat de potasiu: 0,0025 g (masă exactă) orotat de potasiu-standard, se dizolvă în 5 mL amestec de solvenți (MeOH:0,1% H₃PO₄=50:50, V/V), se plasează în baia sonoră pentru 30 secunde și apoi se completează cu același solvent până la 25 mL, într-un balon cotate. Soluția obținută se filtrează prin filtru de membrana 0,45μm. Soluția filtrată conține circa 100μg/mL orotat de potasiu.

Faza mobilă: se amestecă 400 mL apă R, 0,28 mL acid fosforic 85% și 600 mL metanol (R) cu pH=3, se omogenizează, apoi se filtrează prin filtru de membrana 0,45μm și se degajează.

Condițiile analizei cromatografice: coloana cromatografică Teknokroma C18, cu dimensiunile particulelor 5 μm, lungimea de 250 mm și diametrul intern 4,6 mm; detecția UV la 240±0,2 nm și 279±0,2 nm; temperatura coloanei de 30 °C; debitul fazei mobile 1,0 mL/min.

Verificarea utilității sistemului cromatografic (Ph. Eur. 2.2.46.): înainte de efectuarea analizei, coloana cromatografică se aduce la echilibru cu faza mobilă. Câte 20 μL soluție-standard pentru verificarea selectivității sistemului cromatografic, se injectează în cromatograf cel puțin 3 cromatograme în condițiile descrise mai sus. Apoi se injectează câte 20 μL soluție-standard pentru dozare, înregistrând cel puțin 5 cromatograme. Sistemul cromatografic se consideră util, dacă se îndeplinesc următoarele cerințe: pe cromatogramele soluției-standard pentru fiecare verificarea selectivității sistemului cromatografic se regăsesc picurile de Spir și OrK în secvența de eluare ce corespunde; pe cromatogramele soluției-standard pentru verificarea selectivității sistemului cromatografic rezoluția dintre picurile de Spir și OrK trebuie să fie cel puțin 1,5; Eficiența sistemului cromatografic, calculată pentru picul de Spir din cromatogramele soluției-standard pentru dozare este cel puțin 2100 t.t., iar factorul de asimetrie, calculat la 0,05 de înălțime, se află în intervalul 0,8-1,5; Coeficientul de variație a ariei picului de Spir și OrK din cromatogramele soluției-standard pentru dozare trebuie să fie mai puțin de 2%.

Determinarea cantitativă: câte 20 μL soluție-probă și soluție-standard pentru dozare, se injectează consecutiv în sistemul cromatografic, obținând cel puțin 3 cromatograme pentru fiecare soluție în condițiile descrise mai sus. Ulterior, au fost calculate valorile medii ale SA pe baza valorilor medii ale ariilor picurilor corespunzătoare standardului OrK ($t_R=2,40\pm0,02$ min) și standardului Spir ($t_R=7,12\pm0,02$ min), înregistrate în cromatogramele înregistrate la 279±2 nm și 240±2 nm, respectiv, câte 5 probe pentru 3 serii. Conținutul Spir și OrK (X, g) în pulbere se determină conform formulei 12 și rezultatele sunt prezentate în tabelul 23:

$$X, g = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot C_{st} \cdot V_{pr} \cdot P}{S_{st} \cdot m_{pr} \cdot V_{st}} \quad (12)$$

unde: S_{pr} - valoarea medie a sumei ariilor picurilor de Spir sau OrK pe cromatogramele soluției-probă;

S_{st} - valoarea medie a sumei ariilor picurilor de Spir sau OrK pe cromatogramele soluției-standard;

m_{pr} - masa probei analizate, luată în lucru, g;

m_{st} - masa substanței standard Spir sau OrK, luată în lucru, g;

V_{st} - diluțiile pentru masa substanței standard Spir sau OrK, mL;

V_{pr} - diluțiile pentru masa probei de pulbere, mL;

P - conținutul mediu a pulberii din 20 de pachete, g.

Rezultatele sunt prezentate în tabelul 23 și Anexa 14 (tabelul A 14.4):

Tabelul 23. Rezultatele dozării prin HPLC a spironolactonei și a orotatului de potasiu: ariile picurilor cromatografice și conținutul (g) pentru trei serii experimentale (n=5)

Parametri\ SA		C (OrK) prin HPLC,g			C (Spir) prin HPLC,g		
Seria		1	2	3	1	2	3
Nr		5	5	5	5	5	5
Media, $\bar{x}$		0.1516	0.1504	0.1510	0.0238	0.0239	0.0239
95% Î	Limita de jos	0.1494	0.1482	0.1490	0.0237	0.0238	0.0238
	Limita de sus	0.1539	0.1526	0.1531	0.0240	0.0240	0.0240
Mediana		0.1517	0.1492	0.1521	0.0238	0.0240	0.0238
Abaterea medie		0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Abaterea standard		0.0018	0.0018	0.0017	0.0001	0.0001	0.0001
Valoare minimă		0.1493	0.1491	0.1484	0.0237	0.0238	0.0238
Valoare maximă		0.1537	0.1527	0.1522	0.0240	0.0240	0.0240
Domeniul, R		0.0044	0.0036	0.0037	0.0003	0.0002	0.0002
Interval intercuartilic, IQR		0.0035	0.0032	0.0028	0.0002	0.0001	0.0001
RSD		1.20	1.17	1.10	0.55	0.32	0.32
Abaterea standar a mediei		0.00081	0.00079	0.00074	0.00006	0.00003	0.00003
$p>0.05$		0.554			1.554		

Rezultatele medii obținute se încadrează în limitele admisibile: pentru Spir cel puțin 0,0237 g și cel mult 0,0240 g, $p=1.554$ (limitele 0,0222-0,0258 g) și pentru OrK cel puțin 0,1484 g și cel mult 0,1537 g, $p=0.554$ (limitele 0,1425-0,1575 g) sunt în limite și RSD nu depășește 2,0%.

4.4. Studii de stabilitate și standardizarea pulberii combinate

4.4.1. Evaluarea stabilității pulberii în condiții de stres

În conformitate cu recomandările ghidului ICH Q1A și ICH Q1B privind evaluarea stabilității substanțelor active și a produselor farmaceutice, studiile de degradare forțată reprezintă o etapă esențială în caracterizarea stabilității produselor noi [24, 97, 140, 175].

Pentru evaluarea comportamentului SA în condiții de stres, probele obținute au fost supuse acțiunii unor factori de stres hidrolitic acid (0,1 M, 1M HCl) și bazic (0,1 M, 1M NaOH), termic (60 °C în termostat), fotolitic (lumina zilei și UV) și oxidativ (0,1%-, 1%- și 3% H_2O_2). Anumite aspecte ale acestui studiu au fost reflectate în lucrarea de absolvire „Determinarea stabilității în condiții de stres a pulberii combinate cu spironolactonă și săruri de potasiu și magneziu” (Cojocari Cristina, 2025).

Analiza proceselor de degradare a fost realizată prin spectrofotometria UV-Vis, utilizând spectrofotometrul Agilent 8453 (SUA). Înregistrarea spectrelor s-a efectuat în domeniul 210-400 nm. Determinările spectrofotometrice au fost efectuate la 286 ± 10 nm pentru soluția-probă de OrK 0,002%, preparată în NaOH 0,1 M și la 239 ± 10 nm pentru soluția-probă de Spir 0,001%, preparată în metanol. Analizele au fost realizate la aceleași intervale de timp: inițial (0 min), după 3 ore și după 24 ore [23, 24, 26, 97, 98].

Prepararea soluțiilor-standard de Spir și OrK s-a realizat în conformitate cu metodologia descrisă în Capitolul 2.2.

Prepararea soluției-probă pentru OrK: 0,034 g probă (masă exactă) se amestecă cu 15 mL soluție de hidroxid de sodiu 0,1 M și se completează cu același solvent la 25 mL, într-un balon cotat. Pentru a facilita dizolvarea completă, soluția a fost menținută timp de 30 sec într-o baie de apă, cu agitare periodică. După răcirea la 20 ± 1 °C, soluția a fost filtrată prin hârtie de filtru, îndepărtând primii 5 mL de filtrat. La 2 mL filtrat, se adaugă 2 mL soluție de stres corespunzătoare (0,1 M HCl, 1 M HCl, 0,1 M NaOH, 1 M NaOH sau H_2O_2 în concentrații de 0,1%, 1% și 3%) și se completează cu apă la 10 mL, într-un balon cotat (soluție-probă).

Prepararea soluției-probă pentru Spir: 0,21 g probă (masă exactă) se amestecă cu 15 mL de metanol. Pentru a facilita dizolvarea completă, soluția a fost menținută timp de 30 sec într-o baie de apă, cu agitare periodică. După răcirea la 20 ± 1 °C, soluția a fost filtrată prin hârtie de filtru, îndepărtând primii 5 mL de filtrat. La 1 mL filtrat se adaugă 1 mL soluție de stres corespunzătoare (0,1 M HCl, 1 M HCL, 0,1 M NaOH, 1 M NaOH și H_2O_2 în concentrații de 0,1%, 1% și 3%) și se completează cu apă la 10 mL, într-un balon cotat (soluție-probă). Cantitatea de SA (X), într-un sachet, în grame, se calculează conform formulei 11 (tabelul A15.1).

Absorbanța soluțiilor a fost determinată spectrofotometric la intervale de timp prestabilite (0 min, 3 ore și 24 ore). Fiecare determinare a fost realizată în cinci replici, pentru a asigura acuratețea, precizia și reproductibilitatea rezultatelor.

Spir prezintă o instabilitate pronunțată în medii acide și bazice, evidențiată prin variații semnificative ale concentrației determinate. În mediu acid 0,1 M HCl, concentrația a crescut de la 59,21% (0 min) la 101,15% (3 ore) și 105,31% (24 ore), iar în mediul acid 1 M HCl de la 86,70% la 101,84 și 103,67%, indicând formarea produșilor de degradare cu absorbție în același domeniu spectral. În condiții de hidroliză bazică (0,1 M NaOH), s-a observat o scădere inițială a concentrației de la 82,99% (0 min) la 65,38% (3 ore), urmată de o creștere la 128,09% (24 ore), ceea ce sugerează transformări succesive ale substanței. În mediu bazic (1 M NaOH), valoarea inițială a fost de 139,47%, urmată de degradarea completă a Spir. În condiții oxidative, la 0,1% H_2O_2 , concentrația a crescut de la 120,48% la 133,47% și 140,22%, iar în medii mai concentrate (1% și 3% H_2O_2) s-au înregistrat valori extrem de ridicate (datorită unei absorbții intense de către

multiplele procese de degradare în același diapazon a lungimilor de undă), urmate de degradarea totală, confirmând sensibilitatea crescută la oxidare. Sub acțiunea luminii, variațiile au fost moderate: la lumina naturală de la 98,55% la 103,19%, iar la radiații UV de la 97,35% la 99,49%. În condiții de stres termic (60 °C) concentrația a crescut de la 97,60% la 121,35%, indicând formarea produșilor de degradare (figura 36).

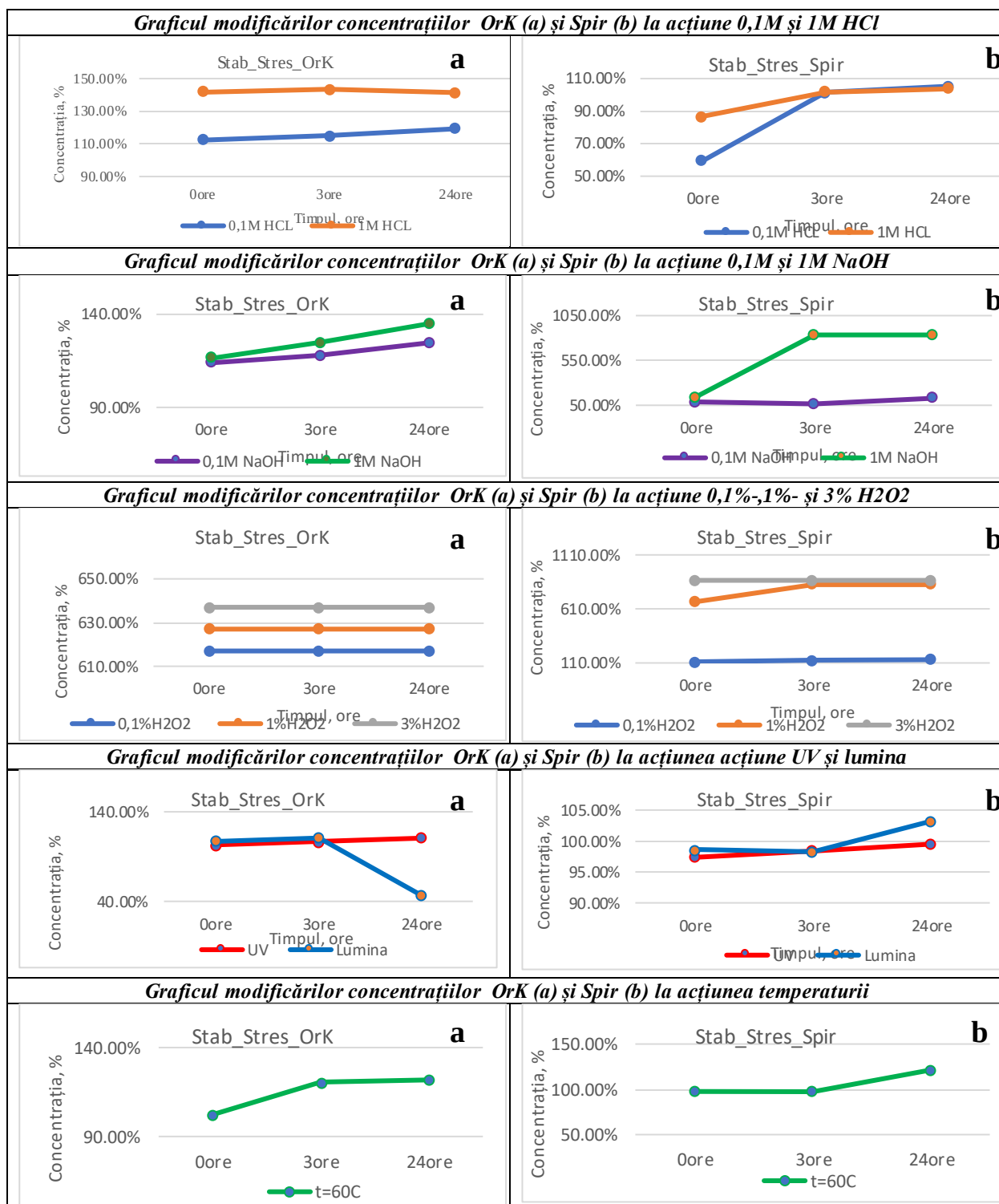


Figura 36. Graficele modificărilor concentrațiilor orotatului de potasiu (a) și spironolactonei (b) sub acțiunea factorilor de stres

În contrast, OrK prezintă o stabilitate relativ mai bună, deși valorile concentrației determinate cresc în majoritatea condițiilor de stres. În mediu acid 0,1 M HCl concentrația a crescut de la 112,29% la 114,98% și 119,09%, iar în mediul acid 1 M HCl valorile au variat între 141,78%, 143,46% și 141,00%. În mediu bazic 0,1 M NaOH, concentrația a crescut de la 113,93% la 119,70% și 124,52%, iar în mediu 1 M NaOH de la 116,33% la 124,76% și 134,97%, sugerând o stabilitate mai bună față de Spir în aceste condiții. În condiții oxidative (0,1% H₂O₂), OrK a prezentat valori extrem de ridicate ale concentrației (834,44%), menținute constant, ceea ce indică interferențe majore în determinarea spectrofotometrică. Sub acțiunea radiațiilor UV, concentrația a crescut de la 93,50% la 110,46%, iar la lumina naturală de la 107,35% la 117,00%. În condiții de stres termic (60 °C), s-a observat o creștere de la 102,31% la 122,23%.

Rezultatele determinărilor privind stabilitatea OrK și a Spir în condiții de stres sunt prezentate în figura 36 și spectrele în tabelul A15.2.

Determinarea conținutului de potasiu (aspK) și magneziu (aspMg) prin metodele AES și AAS a evidențiat stabilitatea acestora la acțiunea factorilor de stres, fără variații semnificative ale concentrațiilor, confirmând stabilitatea acestora în condițiile experimentale investigate.

4.4.2. Determinarea stabilității pulberii în timp real și determinarea termenului de valabilitate

Stabilitatea pulberii combinate a fost evaluată pe trei serii experimentale în condiții accelerate și în timp real de lungă durată conform ICH Q1A(R2), privind testarea stabilității substanțelor active și produselor farmaceutice finite. Fiecare serie a fost ambalată în sachet, din material multistrat, cu proprietăți de barieră față de umiditate și oxigen, sigilate ermetic. Studiile de stabilitate au fost realizate în condiții accelerate și de lungă durată, la diferite regimuri de temperaturi: la temperatura de 40 °C (condiții accelerate) probele au fost analizate la următoarele intervale de timp: 1 zi (03.10.2023), 46 zile (12.11.2023), 92 zile (03.01.2024), 138 zile (20-24.02.2024), 184 zile (04-15.04.2024) și 230 zile (20.05.2024); la temperatura de 60 °C (condiții accelerate) determinările au fost efectuate la: 1 zi (03.10.2023), 12 zile (15.10.2023), 24 zile (27.10.2023), 36 zile (08.11.2023), 48 zile (20.11.2023) și 60 zile (02.12.2023); la temperatura de 25 °C (în timp real de lungă durată) stabilitatea a fost monitorizată pe parcursul a 24 luni, la următoarele puncte de control: 0 luni (03.10.2023), 3 luni (05.01.2024), 6 luni (05.04.2024), 9 luni (16.07.2024), 12 luni (18.10.2024), 18 luni (05.03.2025) și 24 luni (05.10.2025) [111, 132].

La fiecare evaluare au fost determinați aspectul, evaluat organoleptic (culoare, omogenitate, miros); conținut de SA: Spir se determină prin spectrofotometrie UV; OrK - prin spectrofotometrie UV; AspK - prin titrimetrie după metoda Sierens; AspMg - prin complexonometrie (titrare cu Edetat disodic), conform metodelor descrise în capitolele 2.2 și 4.2 ale lucrării. Rezultatele determinării sunt prezente în tabelul 24 și ilustrate în figura 37.

Tabelul 24. Rezultatele studiului de stabilitate a SA din pulbere în condiții accelerate la 60 °C, 40 °C și în timp real la 25 °C

Conținutul SA în g din pulbere la 60 °C							
SA/Timpul de păstrare	1 zi	12zi	24zi	36zi	48zi	60zi	
AspMg	0,1576	0,1571	0,1578	0,1559	0,1547	0,1542	
AspK	0,1376	0,1337	0,1277	0,1280	0,1247	0,1199	
OrK	0,1489	0,1514	0,1497	0,1519	0,1540	0,1517	
Spir	0,0230	0,0226	0,0228	0,0224	0,0206	0,0232	
Conținutul SA în g din pulbere la 40 °C							
SA/Timpul de păstrare	1zi	46zi	92zi	138zi	184zi	230zi	
AspMg	0,1576	0,1570	0,1554	0,1561	0,1552	0,1545	
AspK	0,1376	0,1398	0,1383	0,1286	0,1201	0,1192	
OrK	0,1489	0,1414	0,1510	0,1476	0,1378	0,1715	
Spir	0,0230	0,0245	0,0237	0,0232	0,0260	0,0186	
Conținutul SA în g din pulbere la 25 °C							
SA/Timpul de păstrare	1zi	3luni	6luni	9luni	12luni	18luni	24luni
AspMg	0,1568	0,1555	0,1534	0,1547	0,1546	0,1526	0,1526
AspK	0,1374	0,1381	0,1353	0,1298	0,1297	0,1282	0,1282
OrK	0,1485	0,1461	0,1458	0,1452	0,1396	0,1372	0,1372
Spir	0,0241	0,0237	0,0235	0,0234	0,0228	0,0225	0,0225

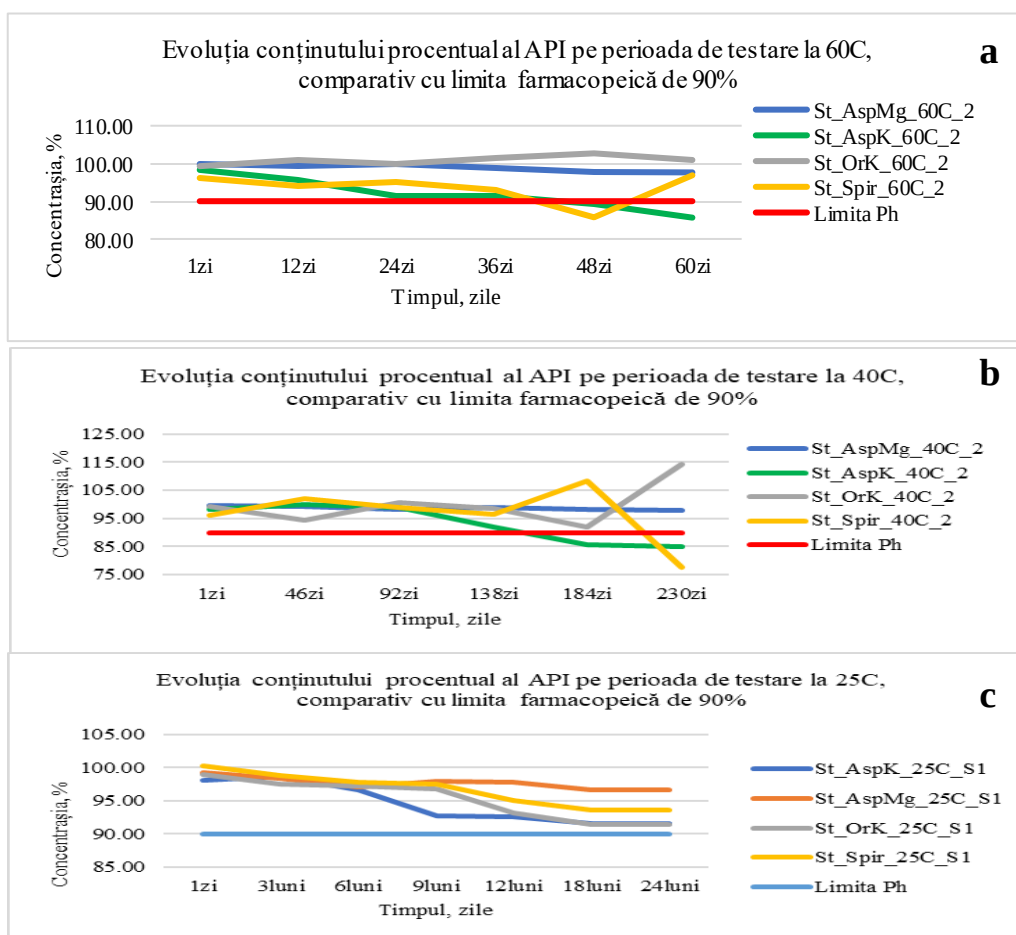


Figura 37. Graficele concentrațiilor substanțelor active (SA) în pulberea combinată în funcție de condițiile de stabilitate: 60 °C (a); 40 °C (b); 25 °C (c)

În condiții accelerate la 60 °C, s-a constatat o degradare semnificativă a AspK, al cărui conținut scade progresiv până la aproximativ 85,64% la 60 zile. Spironolactona prezintă, de asemenea, variații notabile, cu o scădere pronunțată la 48 zile, urmată de o aparentă revenire, ceea

ce poate indica instabilitate sau posibile interferențe analitice. În schimb, AspMg și OrK demonstrează o stabilitate relativ bună, cu variații minime ale conținutului (tabelul A15.2).

În condiții accelerate la 40 °C, AspK continuă să manifeste o tendință de degradare semnificativă după 92 zile, atingând valori de aproximativ 85%. Spironolactona prezintă fluctuații importante ale concentrației, inclusiv o scădere accentuată până la 77,68% la 230 zile, sugerând sensibilitate crescută la temperatură. OrK evidențiază variații neuniforme, inclusiv valori peste 100%, ceea ce poate indica variabilitate experimentală sau influențe ale matricei. AspMg rămâne stabil pe întreaga perioadă de studiu (tabelul A15.3).

În timp real de lungă durată (25 °C), toate SA prezintă o stabilitate mai bună comparativ cu condițiile accelerate. AspMg își menține conținutul aproape constant ($\approx 96-99\%$), iar OrK și Spir prezintă o scădere lentă, dar acceptabilă în timp. AspK înregistrează o reducere graduală a conținutului până la aproximativ 91,58% la 24 luni, indicând o stabilitate moderată (tabelul A15.4).

Rezultatele experimentale au fost prelucrate statistic, iar datele obținute sunt prezentate în anexa 15. În baza acestor rezultate, a fost determinat termenul de stabilitate pentru fiecare SA din pulberea combinată, demonstrând că produsul își menține caracteristicile de calitate pentru o perioadă mai mare de 2 ani (tabelul A15.5).

4.4.3. Standardizarea pulberii combinate

În vederea asigurării calității, identității și uniformității pulberii elaborate a fost realizată standardizarea pulberii prin stabilirea parametrilor de calitate și criteriilor de acceptare corespunzătoare. Controlul calității a pulberii a fost efectuat în conformitate cu cerințele farmaceutice (Ph. Eur. 10, FR ed. a X-a) și ale specificației de calitate elaborate pentru pulbere, utilizând metode organoleptice, chimice și fizico-chimice (Anexa 16). Evaluarea calității a constat din următoarele etape:

- *Controlul organoleptic* s-a efectuat prin aprecierea culorii, aspectului și mirosului; pulberea trebuie să se prezinte ca o pulbere fină, omogenă, albă sau cu o nuanță gălbuie, fără aglomerări vizibile, care la dizolvare în apă formează o suspensie opalescentă; produsul trebuie să corespundă cerințelor indicate în specificația de calitate;
- *Identificarea* SA din pulbere s-a realizat prin reacții chimice specifice: ionul potasiu a fost identificat cu acid tartric și hexanitrocobaltat (III) de sodiu; ionul de magneziu cu hidrogenofosfat disodic; ionul aspartat prin reacția cu ninhidrină; ionul orotat cu clorură de fier (III); iar Spir prin reacția cu acid sulfuric concentrat și prin metoda spectrofotometrică în UV; soluția corespunzătoare concentrației de 0,001% Spir în metanol (*R*) trebuie să prezinte un maxim la 239 ± 2 nm; cea de 0,002% OrK în NaOH 0,1M (*R*) - un maxim la 286 ± 2 nm; iar soluția de 0,001% de ion aspartat tratată cu ninhidrină (*R*) - un maxim la 402 ± 2 nm;

- *Omogenitatea pulberilor*: trebuie să prezinte un aspect omogen; în strat subțire și examinate cu lupa (4,5×) nu trebuie să prezinte aglomerări de particule;
- *Determinarea pH-ului* s-a efectuat potențiometric prin agitarea a 2,0 g de pulbere cu 100 mL apă și măsurarea cu pH-metrul; valoarea admisă este cuprinsă între 5,0 și 7,0 (Ph. Eur. 2.2.3; FR ed. a X-a, p. 1026 (IX,C,22));
- *Stabilitatea suspensiei* s-a determinat prin agitarea suspensiei timp de 1-2 min; aceasta trebuie să își mențină omogenitatea pe durata administrării (FR ed. a X-a, p. 893);
- *Gradul de finețe* se exprimă prin numărul sitei (V sau VIII) sau prin calificativ (pulbere grosioară, mijlocie); determinarea se realizează utilizând 2-5 site, pentru 100 g de produs, timp de 5 min; reziduul nu trebuie să depășească 5% pe sita specificată și 60% pe sita superioară (Ph. Eur. 2.9.12);
- *Umiditatea reziduală* s-a determinat prin uscarea în etuvă, iar conținutul de apă nu trebuie să depășească 3% (Ph. Eur. 2.2.32);
- *Uniformitatea unităților dozate* s-a determinat pentru AspMg dihidrat, AspK semihidrat, OrK și Spir; conținutul individual în fiecare sachetă trebuie să fie cuprins între $(1 - L_2 \cdot 0,01) \cdot M$, unde $L_1 = 15$ și $L_2 = 25$ (Ph. Eur. 2.9.40);
- *Omogenitatea dozării* s-a determinat pentru Spir (sub 2% din masa totală) în 10 sachete, utilizând spectrofotometria UV-Vis; abaterile admise sunt $\pm 15\%$ față de valoarea medie, fiind permisă cel mult o unitate care să depășească această limită, fără a depăși $\pm 25\%$ (Ph. Eur. 2.9.6);
- *Uniformitatea conținutului* s-a evaluat prin metode chimice (formolică și complexonometrică) și fizico-chimice (UV-Vis) (Ph. Eur. 2.9.40);
- *Impurități înrudite chimic*: pentru AspK și AspMg determinarea s-a realizat prin TLC - pe cromatogramă nu trebuie să apară alte spot-uri decât cele principale (Ph. Eur. 2.2.27); pentru Spir și OrK determinarea s-a realizat prin HPLC, iar impuritățile totale nu trebuie să depășească 3,5% (Ph. Eur. 2.2.29);
- *Contaminarea microbiană* s-a determinat prin evaluarea NTMA, NTLF și *Escherichia coli* în 1,0 g de produs; limitele admise sunt: $\leq 10^3$ UFC/g (NTMA), $\leq 10^2$ UFC/g (NTLF), iar *E. coli* trebuie să fie absent (Ph. Eur. 5.1.4; 2.6.12; 2.6.13);
- *Dozare*: conținutul SA s-a determinat astfel: AspMg - complexonometric (Ph. Eur. 2.5.11); AspK - metodă formolică; OrK - UV la 286 ± 2 nm; Spir - UV la 239 ± 2 nm (Ph. Eur. 2.2.25; FR ed. a X-a, p. 1036 (IX.C.24.1));
- *Marcare*: preparatul trebuie etichetat conform cerințelor, indicând compoziția, forma farmaceutică, condițiile de păstrare, data expirării și numărul lotului (Ph. Eur. 1.4);
- *Depozitare*: preparatul se păstrează în ambalaj bine închis, la loc uscat, ferit de lumină, la temperaturi sub 25 °C (Ph. Eur. 1.4).

În capitolul 4 au fost elaborate metode chimice (reacții de identificare, dozare complexonometrică și dozare formolică) și metode fizico-chimice (spectrofotometrie UV, HPLC, AAS, AES) pentru analiza SA din pulberea combinată. De asemenea, au fost dezvoltate și validate metode spectrofotometrice și cromatografice (HPLC) pentru identificarea și dozarea Spir și OrK.

Au fost ajustate metode pentru determinarea SA din pulberea combinată, după cum urmează: AspMg - prin metoda complexonometrică și AAS, AspK - prin dozare formolică și AES, iar Spir și OrK - prin HPLC și spectrofotometrie UV.

Metodele elaborate au fost incluse în Monografie Farmacopeică ce reglementează calitatea produsului combinat tetracomponent „Kaliumcell”, sub formă de pulbere pentru administrare orală, utilizat în calitate de preparat medicamentos pentru uz intern.

Pentru prima dată a fost elaborată o metodă HPLC pentru determinarea calitativă simultană a două substanțe active (OrK și Spir) în pulbere combinată sub forma de sachete pentru tratamentul hipopotasemiei.

Totodată, au fost realizate studii de stabilitate în condiții de stres: stresul hidrolitic acid (0,1 M, 1 M HCl) și bazic (0,1 M, 1 M NaOH), termic (60 °C, în termostat), fotolitic (lumina zilei și UV) și oxidativ (soluții 0,1% -, 1% - și 3% H₂O₂), realizate la aceleași intervale de timp: inițial (0 min), după 3 ore și după 24 de ore.

S-a demonstrat că Spir prezintă o instabilitate pronunțată în medii acide și bazice și oxidative, evidențiată prin variații semnificative ale concentrației determinate, cauzate de formarea produșilor de degradare cu absorbție în același domeniu spectral. În medii acide și bazice, se observă atât scăderi, cât și creșteri ale concentrației, sugerând procese succesive de degradare și transformare. În condiții oxidative (H₂O₂), substanța este extrem de sensibilă, fiind urmată de degradare completă la concentrații mai mari. Sub acțiunea luminii, stabilitatea este relativ bună.

În contrast, OrK manifestă o stabilitate relativ superioară, fără degradare semnificativă în majoritatea condițiilor de stres, însă cu creșteri ale concentrației determinate, atribuite solubilizării sau interferențelor analitice. În medii oxidative, valorile foarte ridicate indică interferențe majore în determinarea spectrofotometrică. Sub acțiunea luminii și a temperaturii camerei, se observă doar variații moderate, fără modificări structurale evidente.

Au fost efectuate studii de stabilitate atât în condiții accelerate (la 60 °C și 40 °C), cât și în timp real (25 °C) cu durată lungă, în baza cărora a fost stabilit termenul de valabilitate pentru forma farmaceutică, determinat la minimum 2,3 ani.

În baza rezultatelor obținute a fost elaborată monografia farmacopeică ”Kaliumcell, pulbere pentru administrare orală” (Anexa 16).

5. EVALUAREA TOXICITĂȚII ȘI EFECTULUI DE CORECȚIE A HIPOPOTASEMIEI AL PULBERII COMBinate PRIN STUDIILE PRECLINICE

5.1. Determinarea toxicității acute a pulberii combinate

Investigațiile preclinice pentru cercetarea pulberii combinate elaborate au fost aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu”, conform Procesului-verbal nr. 57 din 12.04.2018.

Preparatul combinat „Kaliumcell” include patru SA: AspK hemihidrat (pulbere albă, cristalină, ușor solubilă în apă și practic insolubilă în etanol 96%), având o toxicitate acută scăzută (LD_{50} oral la șobolan 7937 mg/kg b.w); AspMg dihidrat (pulbere albă cristalină, solubilă sau puțin solubilă în apă, dar practic insolubilă în etanol 96%), având profil toxicologic favorabil (LD_{50} oral la șobolan 6,8 g/kg b.w); OrK (pulbere albă, cristalină, foarte greu solubilă în apă, ușor solubilă în soluție 10% NaOH și practic insolubilă în etanol 96%), prezentând o toxicitate moderată (LD_{50} oral la șobolan 3 g/kg b.w); Spir (pulbere albă sau alb-gălbuie, insolubilă în apă, dar solubilă în etanol 96%), având o toxicitate acută mai mare comparativ cu sărurile minerale (LD_{50} oral la șobolan > 1 g/kg b.w) [38, 133, 173, 174, 176, 177, 178].

Design-ul studiilor de toxicitate este descris în capitolul 2.

Pentru stabilirea toxicității acute, produsul a fost inițial administrat șoarecilor intraperitoneal și enteral prin gavaj în doze-teste de 100, 300, 500, 1000 mg/kg. Doze mai mari de 1000 mg/kg nu au fost folosite din cauza necesității unui volum mai mare de soluție fiziologică, fapt ce nu corespundea recomandărilor metodice. Compoziția studiată și cea de referință au fost administrate șoarecilor intraperitoneal și enteral prin gavaj, dar cantitatea de suspensie administrată în funcție de masa individuală a animalelor de laborator cântărite înainte de experiment (0,3 mL/g). Animalele au fost supravegheate timp de 14 zile. Pe parcursul studiului, nu s-au constatat modificări în comportamentul și activitatea motorie spontană a animalelor din lotul de control. Animalele erau în mișcare activă, consumau hrană și apă. Starea mucoaselor și a învelișului cutanat era în normă, fără schimbări patologice. Culoarea urinei era galben-deschis. Blana animalelor avea un aspect îngrijit, lucios, fără focare de alopecie și dinții păstrați. Mucoasele vizibile erau palide, lucioase, netede. La palpare, glandele mamare ale femelelor nu prezentau îndurații și eliminări. Organele genitale la masculi erau normal exprimate. Deformări sau edeme ale extremităților nu s-au remarcat [61, 124, 175].

Monitorizarea procesului de alimentare și adăpare nu a evidențiat modificări statistic semnificative între loturile cercetate și cel de control. În a doua zi a studiului s-a remarcat o oarecare pierdere a greutateii corporale la animalele din toate loturile.

La administrarea substanței de referință și de studiu în doză de 100 mg/kg cu supraveghere timp de 14 zile, nu s-au constatat modificări în comportamentul animalelor și nici decesul lor. Administrarea produsului combinat în dozele de 300, 500, 1000 mg/kg s-a caracterizat printr-o perioadă de hipodinamie și reducere a reacției la stimulii exogeni. Majoritatea animalelor și-au revenit la starea inițială pe parcursul primelor 4 ore (300 mg/kg) și 24 ore (pentru 1000 mg/kg).

Tabelul 25. Mortalitatea și toxicitatea acută observate la șoareci la administrarea pulberii combinate „Kaliumcell”

Lotul	Doza, mg/kg	Masculi (intraperitoneal)		Femele (intragastral)		Decesul animalelor (%)
		Numărul animalelor	Numărul deceselor	Numărul animalelor	Numărul deceselor	
Lot I (martor)	-	6	0	6	0	0
Lot II	100	6	0	6	0	0
Lot III	300	6	0	6	0	0
Lot IV	500	6	1	6	0	17 (i/p)
Lot V	1000	6	1	6	1	17 (i/p, i/g)

Conform datelor prezentate în tabelul 25, la administrarea intraperitoneală a pulberii combinate „Kaliumcell”, s-a înregistrat câte un deces la dozele de 500 mg/kg și 1000 mg/kg, ceea ce corespunde unei mortalități de 17% pentru fiecare dintre aceste niveluri de dozare. În cazul administrării intragastrale (prin gavaj), nu au fost înregistrate decese la dozele de 100 și 300 mg/kg, iar la doza de 1000 mg/kg s-a constatat un singur deces (17%).

Conform metodei *TG 423 (Acute Toxic Class Method)*, valoarea LD₅₀ a fost estimată la ≥ 1000 mg/kg, ceea ce permite încadrarea preparatului în clasa a 4-a de toxicitate, caracterizată prin toxicitate redusă. În general, se acceptă împărțirea studiilor toxicologice în studiile efectelor toxice generale și studiile unor tipuri specifice de toxicitate (alergenicitate, imunotoxicitate, toxicitate reproductivă, mutagenitate, carcinogenitate).

5.2. Evaluarea echilibrului electrolitic în modelarea experimentală a hipopotasemiei

Au fost realizate studii preclinice pentru evaluarea efectului de corecție a hipopotasemiei exercitat de produsul combinat elaborat, în special în condițiile administrării concomitente cu substanțe care influențează echilibrul electrolitic, precum diureticele sau alte medicamente implicate în metabolismul potasiului. Acțiunea pulberii combinate elaborate se bazează pe efectul combinat al componentelor: aspartatii contribuie la refacerea nivelului de K⁺ și Mg²⁺, OrK susține procesele metabolice, iar Spir reduce pierderea potasiului. Astfel, preparatul contribuie la menținerea echilibrului electrolitic.

Studiul farmacologic a fost efectuat în Laboratorul de Evaluare Preclinică a Medicamentului al CDM pe 24 șobolani albi de laborator (*Rattus albicans*), adulți, aflați în perioada reproductivă

(6-12 luni), cu greutatea de 200-350 g, de gen feminin. Dintre aceștia, 18 au fost incluși în loturile experimentale, iar 6 au constituit lotul martor.

Pe baza datelor bibliografice, doza de furosemid necesară pentru producerea unui efect diuretic și hipopotasemiant a fost stabilită la 32 mg/kg greutate corporală/zi, administrată în alimentație [67, 127, 172]. Doza de „Kaliumcell” a fost stabilită în baza rezultatelor studiilor de toxicitate acută ($LD_{50} = 1000$ mg/kg, administrare orală), prezentate în capitolul 5.1. Calculul acesteia a fost realizat conform formulei standardizate utilizate în astfel de investigații, fiind determinată o doză de 100 mg/kg de hrana administrată oral, echivalentă cu 6,58 mg/kg de potasiu elementar [61, 124, 175].

Studiul preclinic a inclus patru loturi de șobolani, fiecare constituit din câte 6 animale: Lotul I (grup martor/control) - animalele nu au primit tratament medicamentos; Lotul II - animalele au primit furosemid administrat cu alimentația, inducând hipopotasemie; Lotul III - animalele cu hipopotasemie indusă au fost supuse tratamentului standard; Lotul IV - animalele cu hipopotasemie indusă au primit preparatul combinat investigat [28, 41, 61, 124].

Animalele au fost repartizate în loturi omogene, câte 6 indivizi, fiind menținute în cuști separate. Animalele din toate loturile au fost menținute în condiții identice descrise în capitolul 5.1.

Condițiile experimentului au corespuns cerințelor internaționale și naționale pentru studii farmacologice cu implicarea animalelor de laborator. Șobolanii au fost hrăniți conform unui regim alimentar stabilit, iar măsurarea masei șobolanilor s-a efectuat săptămânal pentru a monitoriza evoluția greutății corporale (tabelul A17.1). Animalele au fost supravegheate timp de 28 zile. Pe parcursul studiului nu s-au constatat modificări în comportamentul și activitatea motorie spontană a animalelor din lotul de control. Animalele erau în mișcare activă, consumau hrană și apă. Starea mucoaselor și a învelișului cutanat era în normă, fără schimbări patologice. Culoarea urinei era galben-deschis. Blana animalelor avea un aspect îngrijit, lucios, fără focare de alopecie. Dinți erau integri. Mucoasele vizibile erau palide, lucioase, netede. La animalele din lotul martor s-a înregistrat o creștere a masei corporale de la 245,33 g la 263,00 g (+7,20%), indicând o dezvoltare fiziologică normală. În grupele experimentale s-a observat o scădere a masei corporale: în Lot II cu 8,27%, în Lot III cu 7,89%, iar în Lot IV cu 5,70%. Această diminuare poate fi explicată prin administrarea furosemidului, care a indus hipopotasemia și a influențat negativ starea generală a animalelor. Totodată, se remarcă faptul că în lotul tratat cu preparatul combinat (conținând Spir), pierderea masei corporale a fost mai redusă, sugerând un posibil efect protector al acestuia.

La 28 zile, animalele au fost eutanasiate sub anestezie ușoară cu eter sulfuric, iar materialul biologic a fost recoltat în același interval orar, pentru a evita variațiile circadiene. Sângele periferic destinat evaluării parametrilor hematologici a fost colectat în eprubete ce conțineau soluție de K₄-EDTA 6% (pH 7,4), utilizată ca anticoagulant. Determinarea indicilor hemoleucogramei s-a

realizat cu ajutorul analizatorului hematologic PCE-210 (ERMA, Japonia). Serul sangvin a fost obținut prin centrifugarea sângelui recoltat fără anticoagulant, la 3000 rpm timp de 10 min. Ulterior, serul a fost transferat în eprubete sterile de tip Eppendorf și păstrat la temperatura de - 40 °C până la efectuarea analizelor biochimice (micro- și macroelemente, precum și aprecierea activității enzimatic) [56].

Toate etapele de procesare a probelor au fost efectuate în condiții controlate, în vederea asigurării fiabilității și reproductibilității rezultatelor experimentale.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor trasate, toate etapele de determinare a conținutului de micro- și macroelemente (K^+ , Mg^{2+} , Na^+ , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+}/Fe^{3+} și P^{5+}), precum și evaluarea indicilor stresului oxidativ ai sistemului antioxidant și a parametrilor metabolismului glutatonic și tiol-disulfidic, au fost efectuate conform unor tehnici adaptate pentru utilizarea pe spectrofotometrul cu microplăci Synergy H1 (Hybrid Reader) (BioTek Instruments, SUA) și spectrofotometrul PowerWave HT (BioTek Instruments, SUA) [54, 55, 56].

Determinarea potasiului s-a realizat prin metoda fotometrică (colorimetrică), bazată pe reacția ionilor de potasiu cu tetrafenilboratul de sodiu în mediu alcalin, cu formarea unei suspensii turbide. Intensitatea turbidității, proporțională cu concentrația potasiului, a fost măsurată fotometric la lungimea de undă de 630 nm (Anexa 17 și figura 38).

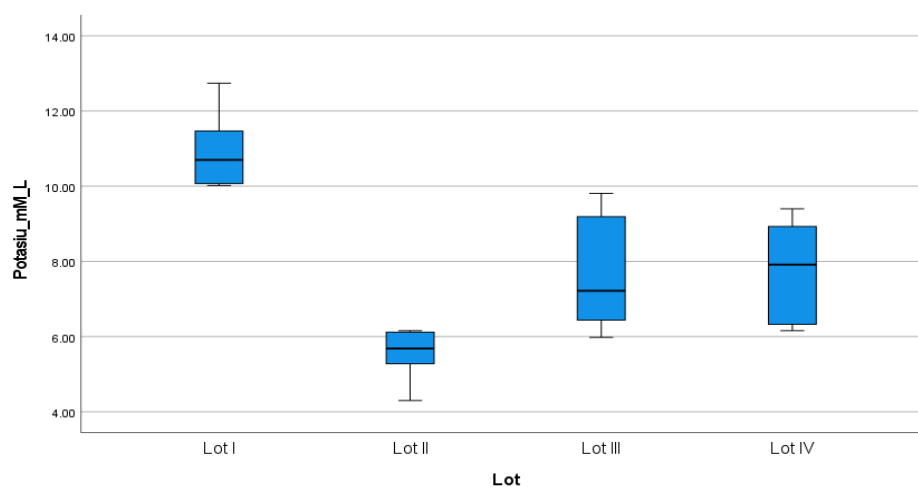


Figura 38. Rezultatele determinării concentrației potasiului seric în loturile experimentale

Rezultatele obținute au fost supuse testului de normalitate Shapiro-Wilk, care a confirmat distribuția normală a variabilelor ($p > 0,05$), iar testul Levene a demonstrat omogenitatea varianțelor între grupuri ($p > 0,05$). În aceste condiții, pentru compararea mediilor a fost aplicată analiza varianței unifactoriale (ANOVA One-Way), care a evidențiat o dependență semnificativă statistic între grupuri ($p < 0,001$), prezentate în Anexa 17 (tabelele A17.1, A17.2, A17.3).

Analiza Post-Hoc realizată prin testul Tukey HSD a arătat că toate grupurile experimentale diferă semnificativ față de lotul martor I. Între loturile cu hipopotasemie indusă se observă

pierderea potasiului cu 46,86% ($p=0,0001$) pentru lotul II, cu 32,51 % ($p=0,001$) - lotul III și cu 25,99% ($p=0,001$) - lotul IV. Între loturile Lot II și Lot III, precum și Lot II și Lot IV, au fost identificate diferențe semnificative statistice, ceea ce indică o creștere a nivelului de potasiu în Lot III cu 26,99% ($p=0.033$) și în Lot IV cu 39,26% ($p=0.022$) comparativ cu Lot II. În schimb, între loturile Lot III și Lot IV nu s-au constatat diferențe semnificative statistice ($p=0,998$), ceea ce indică un efect similar al acestora asupra nivelului de potasiu (figura 39).

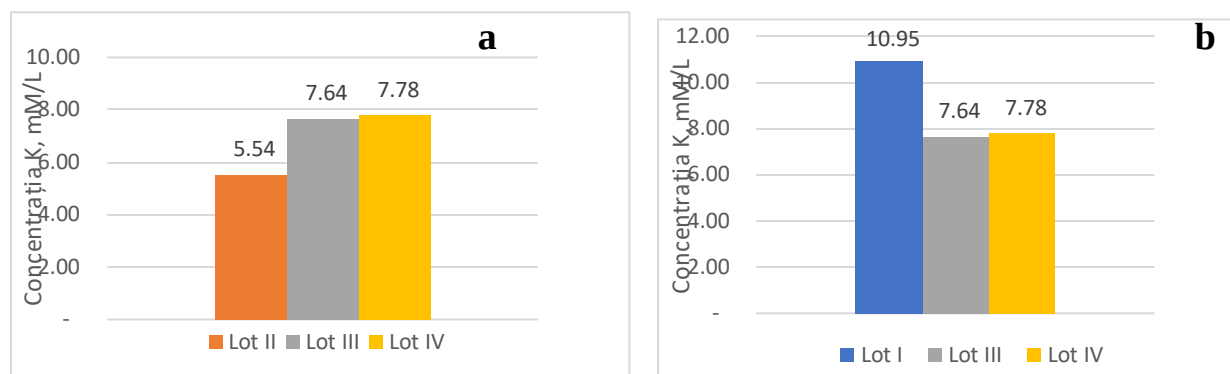


Figura 39. Evaluarea efectului de corectare a hipopotasemiei în raport cu Lotul II - hipopotasemia indusă (a) și lotul I - lotul control (b)

*Notă: Diferențele statistice sunt exprimate astfel: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$*

5.3. Studiul capacității antioxidante a pulberii combinate

Au fost efectuate studii preclinice pe șobolani albi de laborator pentru determinarea capacității antioxidante a pulberii combinate, utilizând metode adaptate pentru spectrofotometrul cu microplăci Synergy H1 și spectrofotometrul PowerWave HT (BioTek Instruments, SUA). Au fost evaluați indicii stresului oxidativ, incluzând metaboliții reactivi ai oxigenului (MRO), balanța pro-oxidată/antioxidantă, produșii proteici de oxidare avansată (AOPP), dialdehida malonică (MDA) și metaboliții oxidului nitric (NOx); indicii sistemului antioxidant, prin determinarea activității antioxidante totale (AAT-ABTS), a enzimelor antioxidante - superoxid dismutaza (SOD) și catalaza (CAT), precum și a capacității antioxidante totale (TAC), masei antioxidantilor (MA) și activității medii a antioxidantilor (AMA); precum și indicii metabolismului glutationic și tiol-disulfidic, prin evaluarea activității glutatión peroxidazei (GPx), glutatión-S-transferazei (GST), glutatión reductazei (GR), a conținutului de glutatión total, a grupărilor tiolice (SH) și a homeostazei tiol-disulfidice [29, 59, 68, 75]. Determinările au fost realizate prin metode spectrofotometrice standardizate, adaptate condițiilor experimentale [54, 55, 56].

Din probele de sânge recoltate a fost efectuată analiza biochimică în vederea determinării activității antioxidante.

Analiza indicilor sistemului antioxidant și ai stresului oxidativ a evidențiat modificări semnificative pentru unii parametri investigați. Astfel, în lotul de studii activitatea catalazei (CAT)

s-a redus cu 5,78 Mm/L (-28%, $p=0.024$), în timp ce nivelul produşilor proteici de oxidare avansată (PPOA) a crescut cu 7,9 $\mu\text{M/L}$ (+44%, $p=0.010$) şi concentraţia grupărilor tiolice libere (SH) - cu 42,49 $\mu\text{M/L}$ (+40%, $p=0.002$) (figura 40 şi tabelul A17.4).

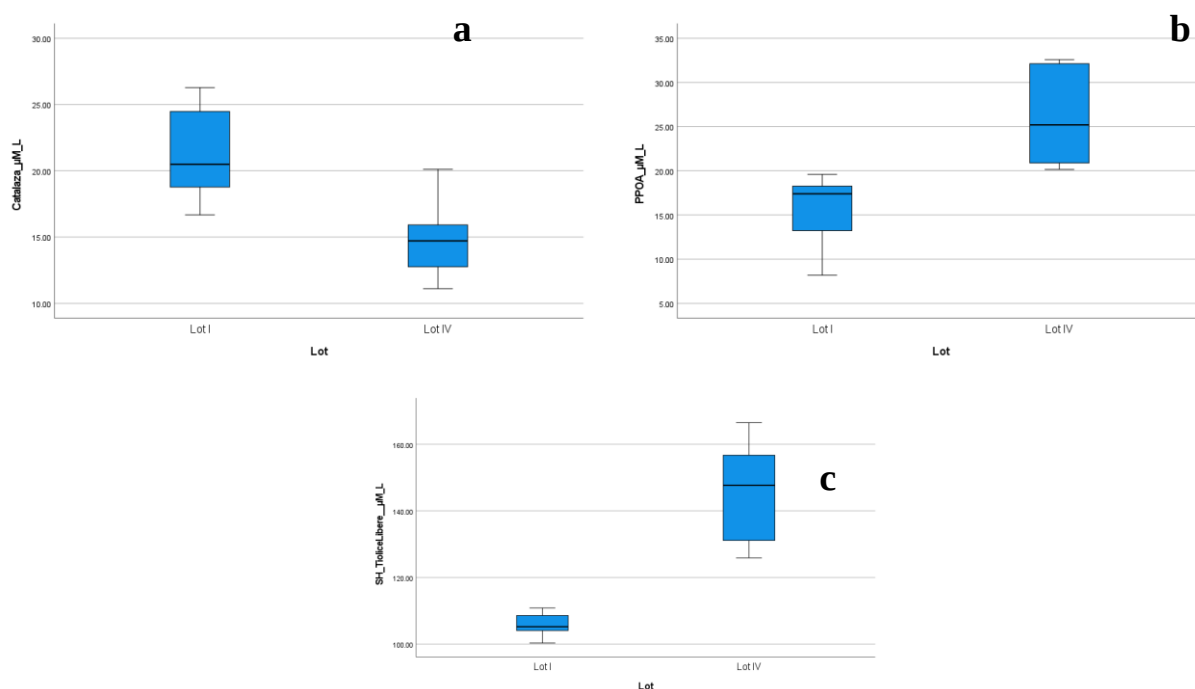


Figura 40. Activitatea antioxidantă a loturilor experimentale: activitatea catalazei (a), nivelul produselor proteice de oxidare avansată (b) şi concentraţia grupărilor tiolice libere (c)

Deşi doza administrată, capabilă să inducă o capacitate antioxidantă a pulberii combinate, este relativ mică şi nu a reprezentat obiectivul principal al studiului, se remarcă totuşi o tendinţă de modificare a parametrilor analizaţi, ceea ce se explică prin faptul că ceilalţi indici ai stresului oxidativ (PPOA, DAM, PAB, NO_2+NO_3 , NO liber şi raportul NO_2/NO_3), ai sistemului antioxidant (AAT, CAT, SOD, TAC, MA şi AMA), precum şi ai metabolismului glutationic şi tiol-disulfidic (grupări tiolice totale, proteice şi libere, GST şi GR) nu au prezentat diferenţe statistic semnificative ($p > 0,05$).

În capitolul 5 rezultatele obţinute confirmă că preparatul combinat investigat prezintă un profil de siguranţă favorabil, fiind încadrat în clasa a IV-a de toxicitate conform metodei TG 423.

Administrarea acestuia a demonstrat eficienţa în corecţia hipopotasemiei induse experimental, evidenţiată prin creşterea semnificativă a nivelului potasiului seric comparativ cu Lotul II. Efectul terapeutic al preparatului a fost comparabil cu cel al tratamentului standard, fără diferenţe statistic semnificative între Loturile tratate (III şi IV).

Totodată, capacitatea antioxidantă a pulberii combinate sugerează un posibil impact favorabil asupra statusului redox, fără modificări semnificative ale majorităţii indicilor analizaţi. În ansamblu, datele obţinute susţin potenţialul preparatului combinat ca opţiune eficientă şi sigură

pentru corecția dezechilibrelor electrolitice, în special a hipopotasemiei.

CONCLUZII GENERALE

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

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

6. Studiile de stabilitate efectuate în condiții de stres, accelerate și în timp real au confirmat stabilitatea fizico-chimică a pulberii combinate elaborate și au permis determinarea termenului de valabilitate al produsului. S-a constatat menținerea parametrilor de calitate ai substanțelor active în condițiile recomandate de păstrare timp de 24 luni, permițând elaborarea Monografiei farmaceutice și a Regulamentului tehnologic pentru produsul medicamentos combinat tetracomponent „Kaliumcell”, constituind baza documentară necesară pentru standardizarea produsului.
7. Studiile preclinice au demonstrat un profil favorabil de inofensivitate și eficacitate farmacologică pe model experimental. Determinarea toxicității acute a evidențiat apartenența pulberii combinate la o clasă redusă de toxicitate acută, iar evaluarea experimentală a echilibrului electrolitic a confirmat efectul de corectare a hipopotasemiei prin creșterea semnificativă a concentrației potasiului seric. Totodată, a fost demonstrată capacitatea antioxidantă moderată a produsului, ceea ce completează profilul farmacologic și susține aplicabilitatea terapeutică a combinației elaborate.
8. Rezultatele cercetării au fost valorificate prin elaborarea unei monografii farmaceutice, a unui regulament tehnologic, obținerea certificatelor de inovator și implementarea rezultatelor atât în activitatea științifico-practică, cât și în procesul didactic universitar. Au fost realizate acte de implementare în cadrul Laboratorului de Elaborare, Analiză și Standardizare a Medicamentului, în Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”, precum și în cadrul SC „Balkan Pharmaceuticals” SRL, ceea ce confirmă valoarea aplicativă, caracterul inovator și perspectivele reale de transfer tehnologic ale produsului medicamentos elaborat (Anexa 18).

RECOMANDĂRILE PRACTICE

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

BIBLIOGRAFIE

1. Agarwal, R., Afzalpurkar, R., & Fordtran, J. S. Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. In: *Gastroenterology*, 1994;107(2):548-571.
2. Andronachi (Pumnea) G., **Mazur E.**, Valica V. Determinarea biodisponibilității pulberii cu conținut de aminoacizi. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău, Republica Moldova, 16-18 octombrie 2024. Chișinău, 2024, p. 744. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/227971
3. Babilev F. *Chimie Farmaceutică*, Ed. Universității din Chișinău, 1994, 645 p.
4. Bailey JL., Snads JM., Franch HA, Water, electrolytes and acid-based metabolism, *Modern Nutrition in health and disease*, 2014, p.32
5. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. In: *American Journal of Medicine*. 2007, 120(8), pp. 713-719. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.08.033.
6. Barbăroșie I, Diug E, Ciobanu N. Tehnologia medicamentelor industriale. Chișinău: Editura Știință; 1993, 685 p.
7. Barcelo P., Wuhl O., Servitge E., Rousaud A., Pak C.Y.C. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. In: *Journal of Urology*. 1993, 150(6), pp. 1761-1764. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)35888-9.
8. Bătrân DP, Kuentz M, Holm R. Excipienți farmaceutici - considerații de calitate, de reglementare și biofarmaceutice. *Eur J Pharm Sci*. 2016; 87:88-99. ISSN 0928-0987.
9. Beatriz F. Lobo L., Rosario P. , Atomic absorption Spectrometry, *Jurnal Elsevier: Encyclopedia of Analytical Science*, 2019, p.137-143
10. Ben Salem C., Hmouda H., Bouraoui K. Drug-induced hypokalaemia. In: *Drug Safety*. 2009, 32(5), pp. 339-354. DOI: 10.2165/00002018-200932050-00002.
11. Blumberg A., Weidmann P., Ferrari P. Effect of prolonged bicarbonate administration on plasmapotassium in terminal renal failure. In: *Kidney International*. Vol. 41, 1992, pp. 369-374. <https://doi.org/10.1038/ki.1992.51>
12. Bojiță M., Roman L., Săndulescu R., Oprean R. *Analiza și Controlul medicamentelor*. Vol. II. Cluj-Napoca: Editura Intelcredo, 2003, 296 p.
13. Budu G, Melnic S. Chimie analitică calitativă. Chișinău: Print-Caro; 2022, 208 p. ISBN 978-9975-64-345-0.
14. Budu G. Curs de chimie analitică. Partea a II-a: analiza chimică cantitativă. Chișinău; 2015, 104 p.
15. Bunaciu A.A., Hoang V.D., Aboul-Enein H.Y. Fourier transform infrared spectroscopy used in drug excipients compatibility studies. In: *Applied Spectroscopy Reviews*. 2024, 60(5), pp. 1-19. DOI: 10.1080/05704928.2024.2438747.
16. Canbay HS, Doğantürk M. Compatibility studies of sildenafil with different excipients by using TGA, DSC, XRD and FTIR. In: *Celal Bayar University Journal of Science*. 2019;15(4):401-407.
17. Caraman A.-B., **Mazur E.**, Uncu L. Evaluarea și selectarea unor excipienți utilizați în formularea pulberilor. In: *Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova*. Ediția a 2-a, 28 aprilie 2023, Chișinău. Comrat: Universitatea de Stat din Comrat, 2023, pp. 123-126. ISBN 978-5-88554-205-0. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/180931
18. Carrillo F., Colom X., Suñol J.J., Saurina J. Structural FTIR analysis and thermal characterisation of lyocell and viscose-type fibres. In: *European Polymer Journal*. 2004;40(9):2229-2234.

19. Cereniuc A., Fornea D., **Mazur E.**, Donici E., Uncu L. Caracterizarea specificității în procesul de validare a unei metode HPLC de dozare pentru produsele combinate. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. 18-20 octombrie 2023, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: 2023, p. 661 ISSN 2345-1467 https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/195217
20. Chapman N., Dobson J., Wilson S., Dahlof B., Sever P. S., Wedel H., Poulter N. R. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. In: *Hypertension*, 2007;49(4):839-845.
21. Chen D., Li X., Song Q., et al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011122.
22. Christian G.D., Epstein M.S. Atomic absorption spectroscopy. Washington (DC): American Chemical Society; 1980.
23. Cojocari C., **Mazur E.** The ways to improve drug stability. In: *Abstract Book of MedEspera - International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, Republic of Moldova, 24-27 April 2024. Chișinău, 2024, p. 359. ISBN 978-9975-3544-2-4. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/210417
24. Cojocari C., **Mazur E.**, Diug E., Grițcan A., Uncu L. Evaluarea gradului de influență a factorilor de stres asupra degradării pulberii combinate. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2024, vol. 53, supl. nr. Supl., pp. 69-70. ISSN 1812-5077. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/213737
25. Cojocari C., **Mazur E.**, Uncu L. Advantages of the refractometric method in the analysis of combined pharmaceutical forms. In: *Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova*. Ediția a 2-a, 28 aprilie 2023, Chișinău. Comrat: Universitatea de Stat din Comrat, 2023, pp. 131-134. ISBN 978-5-88554-205-0. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/180986
26. Cojocari C., **Mazur E.**, Uncu L. Stabilitatea substanțelor medicamentoase în forme farmaceutice solide. In: *Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*. Ediția a 12-a, Chișinău, 28 octombrie 2023. Chișinău: SRL „Fox trot”, 2023, pp. 74-77. ISBN 978-9975-89-295-7. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/196041
27. Cojocari C., **Mazur E.**, Valica V., Uncu L. Determinarea spectrofotometrică a spironolactonei în procesul de degradare. In: *Conferința științifico-practică „Reguli de bună practică în farmacie - de la teorie la practică”, ediția XIII*, 28 noiembrie 2024, Chișinău. Chișinău: Imprint Star SRL, 2024, pp. 32-33. ISBN 978-9975-3619-7-2. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/221356
28. Coram W.M. Effects of potassium or potassium/magnesium supplementation on potassium content of body tissues and fluids in furosemide-treated rats. 1990.
29. Culaxiz A., **Mazur E.**, Uncu L., Valica V. Studiul compușilor cu activitate antioxidantă de origine vegetală și sintetică. În: *Materialele Conferinței Științifico-Practice Naționale „Plantele medicinale - actualități în cercetare și utilizarea terapeutică” dedicată aniversării a 80 de ani a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Revista Farmaceutică a Moldovei, vol. 58. Supliment., p. 32. ISSN 1812-5077. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/242242
30. Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B., Stampfer M.J. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. In: *New England Journal of Medicine*. 1993, 328(12), pp. 833-838. DOI: 10.1056/NEJM199303253281203.
31. Curhan GC., Willett WC., Rimm EB. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in woman, *Engl Med*, 1993, p. 328

32. Dăneț A. F. Analiza instrumentală, București: Editura Didactică și Pedagogică; 2020.
33. Dawson-Hughes B., Harris S.S., Palermo N.J. Potassium supplementation lowers bone turnover and calcium excretion in older men and women. In: *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;24(3):419-424. doi:10.1359/jbmr.081225.
34. De Valk H.W., Verkaaik R., van Rijn H.J., Geerdink R.A., Struyvenberg A. Oral magnesium supplementation in insulin-requiring type 2 diabetic patients. In: *Diabetic Medicine*. 1998, 15(6), pp. 503-507.
35. Diño S.F., Edu A.D., Francisco R.G., Gutierrez E., Crucis P., Lapuz A.M., et al. Drug-excipient compatibility testing of cilostazol using FTIR and DSC analysis. In: *Philippine Journal of Science*. 2023;152(1):1-10.
36. Diug E., Diana G. Biofarmacie și farmacocinetică. Chișinău: Universul, 2009, p.143.
37. Donici E., Crețu D., Valica V., **Mazur E.**, Uncu L. Aplicarea proiectării experimentelor în analiza farmaceutică. În: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2021, vol.47, nr.3, pp. 19-22. ISSN: 1812 - 5077. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/142190
38. Drugs in Japan. Ethical Drugs. Tokyo: Jiho Inc.; 1982;6(11).
39. Durga D. H. N., Sowjanya T. L., Pavani T. Formulation development and in-vitro evaluation of Molsidomine matrix tablets for colon specific release. In: *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2020, nr. 2(10), pp. 59-68. <https://doi.org/10.22270/jddt.v10i2.3900>
40. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), Turck D., Bresson J.L., Burlingame B., Dean T., Fairweather-Tait S., et al. Dietary reference values for potassium. In: *EFSA Journal*. 2016;14(10):e04592.
41. Eiam-Ong S., Kurtzman N.A., Sabatini S. Effect of furosemide-induced hypokalemic metabolic alkalosis on renal transport enzymes. In: *Kidney International*. 1993, 44(5), pp. 1021-1028.
42. Emery E., Oliver J., Pugsley T., Sharma J., Zhou J. Flowability of moist pharmaceutical powders. In: *Powder Technology*. 2009;189(3):409-415.
43. Ernesto V., Glenn V. M., Leonardo D. V. et al. MATLAB-Based Classification of Hypokalemia by Principal Component Analysis and k Nearest Neighbor. In: *ICBET '20: Proceedings of the 2020 10th International Conference on Biomedical Engineering and Technology*. 2020, pp. 263-268 <https://doi.org/10.1145/3397391.3397416>
44. Farmacopeea Europeană, ediția a 10-a. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2019.
45. Farmacopeea Română. Ediția X. București: Editura Medicală; 1993.
46. Fornea D., Cereniuc A., **Mazur E.**, Grițcan A., Bozbei I., Uncu L. Influența factorilor de stres asupra stabilității formelor farmaceutice solide. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2024, 53(Supl.), pp. 73-74. ISSN 1812-5077. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/213739
47. Forouhi N. G., Wareham N. J. Epidemiology of diabetes. In: *Medicine*. 2019;47(1):22-27. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.10.004>
48. Fulga I. *Farmacologie*. București: Editura Medicală, 2004.
49. Funduc I. Electroforeza capilară. In: *Revista Română de Medicină de Laborator*. 2000;2(1):88-94.
50. Galzote RM, Rafie S, Teal R, Mody SK. Transdermal delivery of combined hormonal contraception: a review of the current literature. *Int J Womens Health*. 2017; 9:315-321. doi:10.2147/IJWH.S102306.
51. Gautam C.S., Saha L. Fixed dose drug combinations (FDCs): rational or irrational: a view point. In: *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008, 65(5), pp. 795-796. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.03089.x.

52. Gennari F.J. Hypokalemia. In: *New England Journal of Medicine*. 1998, 339(7), pp. 451-458. DOI: 10.1056/NEJM199808133390707.
53. Goyal A., Spertus J.A., Gosch K., Venkitachalam L., Jones P.G., Van den Berghe G., Kosiborod M. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. In: *JAMA*. 2012, 307(2), pp. 157-164. DOI: 10.1001/jama.2011.1967.
54. Gudumac V., Rîvneac V., Tagadiuc O. et al. *Metode de cercetare a metabolismului hepatic*. Elaborare metodică USMF „Nicolae Testemițanu”. Tipografia „Tehnica-Info”. Chișinău, 2012, p. 162.
55. Gudumac V., Tagadiuc O., Andronache L., Pantea V. Determinarea conținutului de grupe tiolice ale proteinelor. *Certificat de inovator* nr. 5173 din 07.11.2012.
56. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V., Pantea V. et al. *Investigații biochimice*. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică. Tipografia “Elena-VI”, 2010, 97 p. ISBN 978-9975-106-06-1.
57. Guja E., **Mazur E.** Main methods to optimize divided compound powder. In: "*BIMCO Journal*" - Abstract book of the Bukovinian International Medical Congress 2020, Chernivtsi, Ukraine, 7-9 April 2020, p. 443 ISSN 2616-5392. <https://bim.co.ua/wp-content/uploads/2020/03/BIMCO-Journal-2020.pdf>
58. Guja E., **Mazur E.**, Uncu L. Compatibilitatea substanțelor active cu cele auxiliare în preparate medicamentoase. În: *Culegere de postere la Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF “Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, Republic of Moldova, 21-23 octombrie 2020.
59. Habig W. H., Pabst M. J., Jakoby W. B. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. In: *Journal of Biological Chemistry*. 1974;249(22):7130-7139.
60. Haddy F. J., Vanhoutte P. M., Feletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. In: *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;290(3):R546-R552.
61. Handbook for Good Laboratory Practice (GLP). Quality practices for regulated non-clinical research and development. World Health Organization, 2009; 328.
62. Hanley D.A., Whiting S.J. Does dietary acid content cause bone loss, and can bone loss be prevented with an alkaline diet? In: *Journal of Clinical Densitometry*. 2013, 16(4), pp. 420-425. DOI: 10.1016/j.jocd.2013.08.014.
63. Hao J., Rodriguez-Monguió R., Seoane-Vazquez E. Fixed-Dose Combination Drug Approvals, Patents and Market Exclusivities Compared to Single Active Ingredient Pharmaceuticals. In: *PLoS ONE*. 2015, 10(10):e0140708. DOI: 10.1371/journal.pone.0140708.
64. Harchevici D. A. *Farmacologie*. Chișinău: Medicina; 2008.
65. He F.J., MacGregor G.A. Beneficial effects of potassium on human health. In: *Physiologia Plantarum*. 2008;133(4):725-735. doi:10.1111/j.1399-3054.2007.01033.x
66. Hinderling P.H. The pharmacokinetics of potassium in humans is unusual. In: *Journal of Clinical Pharmacology*. 1986, 26(10), pp. 828-839. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1986.tb02966.x.
67. Hropot M., Klöss E., Unwin R., Giebisch G. Diminished diuretic and natriuretic response to furosemide in potassium-depleted rats. In: *Renal Physiology and Biochemistry*. 1994, 17(1), pp. 10-20. ISSN 1015-8987.
68. Hu M.L. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. In: *Methods in Enzymology*. 1994, nr. 233, pp. 380-385.
69. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride and Sulfate. Washington (DC): *National Academies Press*; 2005.

70. Joshi SR, Ramachandran A, Chadha M, Chatterjee S, Rathod R, Kalra S. Acarbose plus metformin fixed-dose combination in the management of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(11):1611-1620. doi:10.1517/14656566.2014.932771.
71. Kardalas E., Paschou S.A., Anagnostis P., Muscogiuri G., Siasos G., Vryonidou A. Hypokalemia: a clinical update. In: *Endocrine Connections*. 2018, 7(4), pp. R135-R146. DOI: 10.1530/EC-18-0109.
72. Kjeldsen K. Hypokalemia and sudden cardiac death. In: *Experimental and Clinical Cardiology*. 2010, 15(4), pp. e96-e99.
73. Klaudia Wojtaszek, Tyrała Krzysztof, and Błońska-Sikora Ewelina. X-Ray Absorption and Emission Spectroscopy in Pharmaceutical Applications: From Local Atomic Structure Elucidation to Protein-Metal Complex Analysis—A Review. In: *Applied Sciences*. 2025;15(19):10784.
74. Kumar L., Reddy M. S., Managuli R. S., et al. Full factorial design for optimization, development and validation of HPLC method to determine valsartan in nanoparticles. In: *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2015;23(5):549-555. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.02.001>
75. Kurutas E.B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. In: *Nutrition Journal*. 2016, nr. 15(1), art. 71, pp. 1-22. ISSN 1475-2891
76. Lanfranco D., Gianvincenzo B., Francesco P. C., et al. Potassium Intake, Stroke, and Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Studies. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2011, volume 57, issue 10, pp. 1210-1219. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.070>
77. Law PH, Sun Y, Bhattacharya SK, Chhokar VS, Weber KT. Diuretics and bone loss in rats with aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5;46(1):142-146. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.055
78. Leaton J.R. Application of atomic absorption spectroscopy to pharmaceutical analysis. In: *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*. 1970;53(2):237-239.
79. Ledeti I., Bolintineanu S., Vlase G., Circioban D., Ledeti A., Vlase T., Murariu M. Compatibility study between antiparkinsonian drug levodopa and excipients by FTIR spectroscopy, X-ray diffraction and thermal analysis. In: *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2017;130(1):433-441.
80. Leucuța S. Farmacocinetica în terapia medicamentoasă. București: Editura Medicală; 2008.
81. Leucuța SE. Biofarmacie și farmacocinetică. Cluj-Napoca: Editura Dacia; 2002.
82. Levene D.L. Potassium chloride: absorption and excretion. In: *Canadian Medical Association Journal*. 1973, 108(7), pp. 853-855.
83. Lima N.G.P.B., Rolim Neto P.J., Moisés E.C.D., Oliveira J.E., Santana D.P. Compatibility studies of trioxsalen with excipients by DSC, DTA, and FTIR. In: *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2014;115(3):2311-2318.
84. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. In: *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012;64:3-25.
85. Liu D., Lin Y., Gong N., Xiao Z., Zhang F., Zhong X., et al. Degree and duration of hypokalemia associated with peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. In: *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(8):e14188.
86. Lorentz J. *Chimie analitică și instrumentală*. București: Academic Press & AcademicDirect, 2009.
87. Lumme J.A.J., Opie L.H., Beck W., et al. The effect of potassium and potassium plus magnesium supplementation on ventricular extrasystoles in hypertensive patients treated with

- hydrochlorothiazide. In: *International Journal of Cardiology*. 1989, 25(1), pp. 87-94. DOI: 10.1016/0167-5273(89)90093-5.
88. Malachi M., **Mazur E.** Main methods applied for stability testing for fixed-dose combination products. In: *"BIMCO Journal" - Abstract book of the Bukovinian International Medical Congress 2020*, Chernivtsi, Ukraine, 7-9 April 2020, p. 444 ISSN 2616-5392. <https://bim.co.ua/wp-content/uploads/2020/03/BIMCO-Journal-2020.pdf>
 89. **Mazur E. A.**, Shepel D. F., Gandacov V., Valica V. The compatibility studies between excipients and potassium orotate in powder dosage form used in hypokalemia by FTIR analysis. In: *Матеріали III всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю - Харків: НФаУ*, 2022. - 84 с
 90. **Mazur E.** Analysis of spironolactone in compound powder by ultraviolet-visible spectrophotometry. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2024, 11(4), pp. 38-43. ISSN 2345-1467. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2024.4.06>
 91. **Mazur E.** Aspecte evolutive în dezvoltarea pulberilor farmaceutice. In: *Lucrări extenso ale Societății Române de Istoria Farmaciei, a XXVIII-a Reuniune Națională de Istoria Farmaciei*. Sibiu, România: Editura Sitech, 2019, pp. 128-132. ISSN 2457-3027. <https://srif.eu/>
 92. **Mazur E.** Cercetări farmaceutice de elaborare a produsului combinat „Kaliumcel”. In: *Congresul farmaciștilor din Republica Moldova Facultatea de farmacie - șase decenii de inovație și progres*. 22-23 noiembrie 2024, Chișinău. Chișinău: Imprint Star SRL, 2024, pp. 161-163. ISBN 978-9975-3619-8-9. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/220404
 93. **Mazur E.** Determinarea spironolactonei în amestec mecanic cu orotat de potasiu, aspartat de potasiu și magneziu prin spectrofotometrie UV-Vis. In: *Materialele Congresului Național de Farmacie, Ed.XVIII-a*, 15-17 septembrie, 2021, Oradea, România. Oradea: Editura Universității din Oradea, 2021, p.32. ISBN 978-606-10-2144-4. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/155320
 94. **Mazur E.** Noi tendințe de tratament a hipokaliemiei cu medicamente combinate. In: *Volum de rezumate Conferința națională de farmacie clinică ediția a treia „FARMACIA CLINICĂ ÎN SECOLUL XXI”*, România, București, 2019, 19 - 21 septembrie, p.135-138. ISBN 978-973-0-24609-4.
 95. **Mazur E.**, Andronachi (Pumnea) G., Valica V. Metode de determinare a biodisponibilității pulberilor combinate. In: *Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*. Ediția a 12-a, Chișinău, 28 octombrie 2023. Chișinău: SRL „Foxtrot”, 2023, pp. 92-95. ISBN 978-9975-89-295-7. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/196048
 96. **Mazur E.**, Caraman A.-B., Uncu L. Analiza pieței farmaceutice a Republicii Moldova cu privire la medicamentele cu conținut de potasiu și magneziu. In: *Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*. Ediția a 12-a, Chișinău, 28 octombrie 2023. Chișinău: SRL „Foxtrot”, 2023, pp. 124-126. ISBN 978-9975-89-295-7. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/196075
 97. **Mazur E.**, Cojocari C., Diug E., Parii S., Valica V., Uncu L. Determinarea stabilității spironolactonei la influența factorilor de stres. In: *Congresul Farmaciștilor din Republica Moldova. Facultatea de Farmacie - SAe Decenii de Inovație și Progres*. Chișinău, Republica Moldova: Imprint Star SRL, 2024, pp. 116-122. ISBN 978-9975-3619-8-9. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/220374
 98. **Mazur E.**, Diug E., Grițcan A., Uncu L. The stability study for the pharmaceutical form used in the hypokalemia treatment. In: *Book of Abstracts of the 22nd International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Prague, Czech Republic: Charles University in Prague, 2024, 7-13 July, p.56.
 99. **Mazur E.**, Gandacov V., Valica V., Uncu L. Analiza orotatului de potasiu în pulbere combinată. In: *Congresul Național de Farmacie „Farmacia de azi: de la tradiție la interdisciplinaritate și inteligență artificială”*. Ediția a XIX-a, Oradea, 27-29 septembrie

2023. Oradea-Chișinău: Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, 2023, p. 37. ISBN 978-606-075-203-5. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/189743

100. **Mazur E.**, Gandacov V., Valica V., Uncu L. Evaluation of some technological parameters for active pharmaceutical ingredient and excipients in the preformulation process of combined powder. In: *Abstract book The 37th Balkan Medical Week "Perspectives of the Balkan medicine in the post COVID-19 era". The 8th congress on urology, dialysis and kidney transplant from the Republic of Moldova "New Horizons in Urology"*. Ediția 37, 7-9 June 2023, Chișinău. București: Balkan Medical Union, 2023, p. 22. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/192662
101. **Mazur E.**, Ionița D., Cristea M., Uncu L. Compatibility Evaluation of the Lactose with Some Active Pharmaceutical Ingredients Using Thermal and Spectroscopic Techniques. In: *Book of Abstracts of the 23rd International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Zagreb, Croatia, 6-15 July 2025, p. 138. ISBN 978-953-8586-01-9.
102. **Mazur E.**, Schmid M., Uncu L. Compatibility determination of potassium orotate with spironolactone by high-performance liquid chromatography. In: *The Moldovan Medical Journal*. 2020, 63(4), pp. 35-42. DOI: 10.5281/zenodo.4016810. ISSN 2537-6373. (Category - B+).
103. **Mazur E.**, Shepel, D., Valica V., Gandacov V., Uncu L. The compatibility studies between excipients and active substances in powder dosage form used in hypopotassemia by FTIR analysis. In: *Abstract book of 20th International Symposium and Summer School on Bioanalysis, the Medical School of the University*, Pécs, Hungary, 24-30 June, 2022, p. 75.
104. **Mazur E.**, Sîțari V. Methods for the determination of potassium in combined pharmaceutical forms. In: *Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених BIMCO*. Chernivtsi. Chernivtsi: Bukovinian State Medical University, 2019, p. 436. ISSN 2616-5392. <https://bim.co.ua/wp-content/uploads/2019/03/BJ-Web-2019-fin-.pdf>
105. **Mazur E.**, Uncu L. Determinarea orotatului de potasiu în amestec mecanic cu spironolactonă, aspartat de potasiu și magneziu prin spectrofotometrie UV-VIS. In: *Materialele Conferinței științifice anuale "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță"*, 20-22 octombrie 2021, Chișinău, Republica Moldova. Chișinău: Medicina, 2021, p. 426. ISBN 978-9975-82-223-7 https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/142193
106. **Mazur E.**, Valica V., Diug E., Negreș S., Parii S., Uncu L. Premizele elaborării unui produs farmaceutic combinat nou cu utilizare în hipopotasemie. In: *Materialele Conferinței științifice cu participare internațională "Farmacie etică: Istorie, realități și perspective"*. Chișinău, 19-21 aprilie, 2018, p. 175-177. ISBN 978-9975-3159-5-1
107. **Mazur E.**, Valica V., Gandacov V., Uncu L. Preformulation researches of a combined powder in the treatment of hypokalemia. In: *Book of Abstracts of the 21st International Symposium and Summer School on Bioanalysis (21st ISSSB)*. Târgu Mureș: University Press, 2023, 10-15 July, 69(Suppl. 5), p. 27. ISSN 2668-7755, Online ISSN 2668-7763.
108. **Mazur E.**, Valica V., Negreș S., Donici E., Parii S., Uncu L. Comparative evaluation of the bioavailability for oral medicines with potassium and spironolactone. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*, 1(45), 2021. pp. 21-26. ISSN 1812 - 5077.
109. **Mazur E.**, Valica V., Parii S., Attila Gaspar, Uncu L. Compatibility studies of active pharmaceutical ingredients in combined formulation through FTIR analysis. In: *The 19th International Symposium and Summer School on Bioanalysis. Abstracts Book*, Șuior, Romania, July 8-13, 2019, pp. 92-93. ISBN 978-973-0-29898-7
110. **Mazur E.**, Valica V., Parii S., Donici E., Uncu L. Research of potassium electrolyte disorder in various pathologies. In: *Abstracts of the XIII International Scientific and Practical Conference "Dynamics of the Development of World Science"*. Vancouver, Canada: Perfect Publishing, 2020, pp. 34-42. ISBN 978-1-4879-3791-1. <https://sci-conf.com.ua/wp->

111. **Mazur E.**, Valica V., Parii S., Uncu L. Evaluarea stabilității în timp real a produsului combinat „Kaliumcel”. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2025;57(2):19-34. ISSN 1812-5077. https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/242800
112. **Mazur E.**, Valica V., Podgornî A., Donici E., Uncu L. Deficiența de potasiu indusă de medicamente. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2020, (1-4), pp. 22-26. ISSN 1812-5077. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/124068
113. **Mazur E.**, Valica V., Uncu L. Analiza produselor vegetale și preparatelor medicamentoase aplicate în hipopotasemie. In: *Materialele Conferinței Științifico-Practice Naționale cu Participare Internațională „Actualități și Perspective în Studiul Farmaceutic al Plantelor Medicinale”*, 1-2 octombrie, 2021, Chișinău, Republica Moldova. Chișinău: S. n., 2021 (Print-Caro SRL), p. 112. ISBN 978-9975-56-909-5. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/143065
114. **Mazur E.**, Valica V., Uncu L. Rolul potasiului în intoleranța la glucoză. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. Editura „Lexon-Prim”, 2022;29(3)(Anexa 1):492. ISSN 2345-1467.
115. Miller C. See potassium run. *Nature*. 2001;414(6859):23-24. doi:10.1038/35102126.
116. Mitrevska I. et al. Integrated RP-HPLC-FTIR investigation of impurity interconversion and excipient-mediated degradation of Venlafaxine tablets. In: *Current Pharmaceutical Analysis*. 2026. DOI: 10.1016/j.cpan.2026.04.002.
117. Naljayan M., Rangaswami J. Hypomagnesemia and hypokalemia: a successful oral therapeutic approach after 16 years of potassium and magnesium intravenous replacement therapy. In: *Case Reports in Medicine*. 2014, 2014:457080. DOI: 10.1155/2014/457080.
118. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. Guiding Principles for Developing Dietary Reference Intake Based on Chronic Disease, Washington (DC): National Academies Press; 2017.
119. Napolitano R.K. Magneziu. În: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, White JD, editori. Enciclopedia suplimentelor alimentare. Ediția a 2-a. New York (NY): Informa Healthcare; 2010, p. 527-537.
120. Nicolaescu M., **Mazur E.**, Valica V. Selectarea sărurilor de magneziu cu o biodisponibilitate înaltă și analiza acestora. In: *Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*. Ediția a 12-a, Chișinău, 28 octombrie 2023. Chișinău: SRL „Foxtrot”, 2023, pp. 89-91. ISBN 978-9975-89-295-7. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/196046
121. Nicolaescu M., **Mazur E.**, Valica V. Utilizarea sărurilor de magneziu în terapia migrenei. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. 16-18 octombrie 2024, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: 2024, p. 721. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/228035
122. Nishath Fathima, Tirunagari Mamatha, Husna Kanwal Qureshi, Nandagopal Anitha, Jangala Venkateswara Rao. Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development. *J Appl Pharm Sci*. 2011;1:66-71. ISSN 2231-3354.
123. Pao C.W., Yaw B.H., Jui S.C., et al. Design and evaluation of sustained release microspheres of potassium chloride prepared by Eudragit® In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2003, 19(2-3), pp. 115-122.
124. Parii S., Valica V., Ungureanu A., Scutari C., Turcan L., Rusnac L., Nicolai E. Importanța principiilor de bună practică de laborator în asigurarea calității studiilor preclinice. In: *Curierul Medical*. 2015;58(2):51-56. ISSN 1875-0666.
125. Patel A.J., Honoré E. Properties and modulation of mammalian 2P domain K⁺ channels. In: *Trends in Neurosciences*. 2001;24(6):339-346. doi:10.1016/S0166-2236(00)01801-5.

126. Philips R., Hanchanale V.S., Myatt A., Somani B., Nabi G., Biyani C.S. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, Issue 10, CD010057. DOI: 10.1002/14651858.CD010057.pub2.
127. Rafique F., Mushtaq M.N., Ahmed H., Younis W. Evaluation and estimation of diuretic activity of the linalyl acetate in the rats. In: *Brazilian Journal of Biology*. 2023, 83:e277354. DOI: 10.1590/1519-6984.277354. ISSN 1519-6984.
128. Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G, et al. Systematic review and meta-analysis: patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*. 2014;19(5):501-513. doi:10.1111/tmi.12297.
129. Reynolds R.J., Thompson K.C. Atomic absorption, fluorescence, and flame emission spectroscopy: a practical approach. *New York: Wiley*; 1978.
130. Robert EO, Christopher CD, David WH, Timothy JM. Tendințe în evaluarea siguranței excipienților. *J Toxicol*. 2011;30:20-32.
131. Rojek B., Gazda M., Plenis A. FTIR, Raman spectroscopy and HT-XRD in compatibility study between naproxen and excipients. In: *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2023;302:123048.
132. Rus L. M., Uncu A., Parii S., Uifălean A., Hegheș S. C., Iuga C. A., Tomuță I., Mazur E., Șepeli D., Kacso I., Macaev F., Valica V., Uncu L. Development and Preclinical Evaluation of Fixed-Dose Capsules Containing Nicergoline, Piracetam, and Hawthorn Extract for Sensorineural Hearing Loss. In: *Pharmaceutics*, 2025, 17(8): 1017. Impact Factor (IF): 6.9, CiteScore: 10.0, indexed in PubMed. doi:10.3390/pharmaceutics17081017
133. *Russian Pharmacology and Toxicology*. 1988, vol. 51, nr. 100.
134. Saatkamp R.H., Dos Santos B.M., Sanches M.P. et al. Drug-excipient compatibility studies in formulation development: A case study with benznidazole and monoglycerides. In: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2023, 235:115634. DOI: 10.1016/j.jpba.2023.115634.
135. Sandall J.M., Millership J.S., Collier P.S., McElnay J.C. Development and validation of an HPLC method for the determination of spironolactone and its metabolites in paediatric plasma samples. In: *Journal of Chromatography B*. 2006;839(1-2):36-44.
136. Savale S., Mahajan H. UV spectrophotometric method development and validation for quantitative estimation of diclofenac sodium. In: *Asian Journal of Biomaterial Research*. 2017;3(2):40-43.
137. Schulman M., Narins R.G. Hypokalemia and cardiovascular disease. In: *The American Journal of Cardiology*. 1990;65(10):E4-E9.
138. Sîțari V., **Mazur E.** Determinarea potasiului prin metoda spectroscopiei de emisie. În: *Materialele Congresului al II-lea al Asociației Studenților Farmaciști din Republica Moldova*, dedicat aniversării a 55-a a Facultății de Farmacie „Medicamentul și farmacistul: actualități și perspective”. *Revista Farmaceutică a Moldovei*, 2019, nr. 1-4, p. 28. ISSN 1812-5077. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/124322
139. Skogestad J, Aronsen JM. Hypokalemia-Induced Arrhythmias and Heart Failure: New Insights and Implications for Therapy. *Front Physiol*. 2018 Nov 7;9:1500. doi: 10.3389/fphys.2018.01500. PMID: 30464746; PMCID: PMC6234658.
140. Soriano V, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Benitez-Gutierrez L, Pena JM, Arias A, et al. Treatment of hepatitis C with new fixed-dose combinations. *Expert Opin Pharmacotherapy*. 2017;18(12):1235-1242. doi:10.1080/14656566.2017.1346609.
141. Stáhlavská A. The use of spectrum analytical methods in drug analysis. Determination of alkaline metals using emission flame photometry. In: *Pharmazie*. 1973;28(4):238-239.
142. Stone M.S., Martyn L., Weaver C.M. Potassium intake, bioavailability, hypertension, and glucose control. In: *Nutrients*. 2016, 8(7), 444. DOI: 10.3390/nu8070444.

143. Strelow E.W.E., Toerien F.V.S., Weinert C.H.S.W. Accurate determination of traces of sodium and potassium in rocks by ion exchange followed by atomic absorption spectroscopy. In: *Analytica Chimica Acta*. 1970;50(3):399-405.
144. Svensson EM, Yngman G, Denti P, McIlleron H, Kjellsson MC, Karlsson MO. Evidence-based design of fixed-dose combinations: principles and application to pediatric anti-tuberculosis therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(5):591-599. doi:10.1007/s40262-017-0577-6.
145. Tan M, Jiang X. Recent advancements in combination subunit vaccine development. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(1):180-185. doi:10.1080/21645515.2016.1229719.
146. Taylor A. Biomedical applications of atomic spectroscopy. In: *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*. New York: Academic Press; 1999. pp. 139-147.
147. Thalberg K., Lindholm D., Axelsson A. Comparison of different flowability tests for powders for inhalation. In: *Powder Technology*. 2004;146(3):206-213.
148. Tița B, Fuliș A, Bandur G, Marian E, Tița D. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *J Pharm Biomed Anal*. 2011;56(2):221-227. ISSN 0731-7085.
149. Tuttle A., et al. The effects of magnesium coadministration during hypokalemia treatment. In: *American Journal of Emergency Medicine*. 2022;58:76-81. doi:10.1016/j.ajem.2022.05.006.
150. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans 2015-2020. 8th ed. Washington (DC): U.S. Government Printing Office; 2015.
151. Uncu L., Donici E., Treapițina T., **Mazur E.**, Ștefăneț T., Valica V. *Substanțe medicamentoase anorganice: Recomandare metodică*. Chișinău: Foxtrot SRL, 2023. 56 p. ISBN 978-9975-89-280-3.
152. Uncu L., Evtodienco V., **Mazur E.**, Donici E., Valica V. Validation of the spectrophotometric method for the dosing of some combined capsules. In: *Moldovan Medical Journal*. October, 2021, vol. 64, nr. 4, pp. 10-16. ISSN: 2537-6373 (Print). ISSN: 2537-6381 (Online). <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-4.21.02> (Category - B+)
153. Valica V., Uncu L., Donici Elena, Treapițina, Tatiana, **Mazur E.**, Ștefăneț T. *Chimie farmaceutică*. Chișinău: SRL „Garomont Studio”, 2022. 327 p. ISBN 978-9975-162-37-1.
154. Verma RK, Garg S. Selection of excipients for extended-release formulations of glipizide through drug-excipient compatibility testing. *J Pharm Biomed Anal*. 2005;38(4):633-644. ISSN 0731-7085.
155. Viera A.J., Wouk N. Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia. In: *American Family Physician*. 2015;92(6):487-495.
156. Vlăduțiu D. Ș., Kasco I.M., Russu C. *Nefrologie*, Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”; 2016, pp. 197-209.
157. Wang N., Sun H., Dong J., Ouyang D. PharmDE: A new expert system for drug-excipient compatibility evaluation. In: *International Journal of Pharmaceutics*. 2021, 607:120962.
158. Weaver C.M. Potassium and health. In: *Advances in Nutrition*. 2013, 4(3), pp. 368S-377S.
159. Whelton P.K. Health effects of sodium and potassium in humans. In: *Current Opinion in Lipidology*. 2014, 25(1), pp. 75-79.
160. Wilkins C.A., Seville P.C., Kett V.L. Fixed-Dose Combination Formulations in Solid Oral Drug Products. In: *Pharmaceutics*. 2024, 16(2):178. DOI: 10.3390/pharmaceutics16020178.
161. Wuermser L.A., Reilly R.F. Potassium-magnesium citrate versus potassium chloride in thiazide-induced hypokalemia. In: *Kidney International*. 2000, 57(2), pp. 607-612. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00878.x.

162. Zgherea E., **Mazur E.**, Valica V. Evaluarea metodelor de analiză a orotatului de potasiu, care se aplică în tratamentul cu glicozide cardiace. În: Materialele Conferinței Științifico-Practice Naționale „Plantele medicinale - actualități în cercetare și utilizarea terapeutică” dedicată aniversării a 80 de ani a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. În: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2024;58(Supl.):42. ISSN 1812-5077. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/242260
163. Zhang Z., Cogswell M.E., Gillespie C., et al. Association between usual sodium and potassium intake and blood pressure and hypertension among U.S. adults: NHANES 2005-2010. In: PLoS ONE. 2013, 8(10):e75289. DOI: 10.1371/journal.pone.0075289.
164. Znogovan A., Ciobanu N., Barbăroșie I. *Tehnologie farmaceutică industrială*. Compendiu. Chișinău: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Facultatea de Farmacie, 2013.
165. Верхотурова А., Мазняк Н. В. Определение натрия и калия в биологических объектах методами атомно-абсорбционной и атомно-эмиссионной спектроскопии. In: *Journal of Siberian Federal University. Chemistry*. 2012;5(3):320-334.
166. Коцюр Ю. М., Ладутько Ю. М., Наркевич И. А., Флисюк Е. В. Прогнозирование состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с применением метода SeDeM. In: *Фармацевтическая технология*. 2021;10(4):54-62. doi:10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-54-62.
167. Простолупова А.В., Ярыгина Т.И., Вдовина Г.П. Спектрофотометрические определения калия аспаргината. *Фармация*. 2009;(6):16-18.
168. Спасов А.А., Петров В.И., Озеров А.А. и др. Сравнительная фармакологическая активность органических и неорганических солей магния в условиях системной алиментарной гипомagneзии. In: *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2010;(2):29-37.
169. Тихонов А. И., Ярных Т. Г., Данилевич О. И., Данькевич Е. Б., Богуцкая Е. Б., Бездетко Н. В., Азаренко Ю. Н. *Биофармация: учебник для студентов фармацевтических вузов и факультетов*. Харьков: Издательство НФаУ «Золотые страницы»; 2003. 240 с. ISBN 966-615-153-8.
170. Федорова О. Препараты калия и магния в современной клинической практике. *Лікарю-практику*. 2014;1(1):99.

Surse electronice:

171. Biroul Național de Statistică [Internet]. Disponibil la: <https://statistica.gov.md> [accesat 15.01.2026].
172. Cayman Chemical. Furosemide - Safety Data Sheet (MSDS) [Internet]. Ann Arbor (MI): Cayman Chemical; [citat 01.04.2026]. Disponibil la: <https://cdn.caymanchem.com/cdn/msds/17273m.pdf>
173. DrugBank. Orotic acid [Internet]. Ottawa (CA): DrugBank. Disponibil la: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB02262> [accesat 10.02.2026].
174. DrugBank. Spironolactone [Internet]. Ottawa (CA): DrugBank. Disponibil la: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00421> [accesat 11.02.2026].
175. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH M3(R2): Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals [Internet]. Geneva: ICH; 2009. Disponibil la: <https://www.ich.org/page/m3r2-nonclinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-and-marketing> [accesat 29.04.2026].

176. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 76968352, Magnesium aspartate dihydrate [Internet]. Disponibil la:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Magnesium-aspartate-dihydrate> [accesat 08.01.2026].
177. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 71586907, Potassium Aspartate [Internet]. Disponibil la:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Potassium-Aspartate> [accesat 09.01.2026].
178. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5833, Spironolactone [Internet]. Disponibil la:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Spironolactone> [accesat 13.01.2026].
179. Nomenclator de stat al medicamentelor [Internet]. Disponibil la:
<https://nomenclator.amdm.gov.md> [accesat 27.12.2025].
180. World Health Organization. Global Hearts Initiative [Internet]. Disponibil la:
<https://www.who.int/initiatives/global-hearts-initiative> [accesat 14.01.2026].
181. World Health Organization. Potassium intake for adults and children [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012. Disponibil la:
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241504829> [accesat 15.12.2025].

ANEXE

Anexa 1. Design-ul cercetării și FTIR studii de preformulare a pulberii cu AspK, AspMg, OrK și Spir

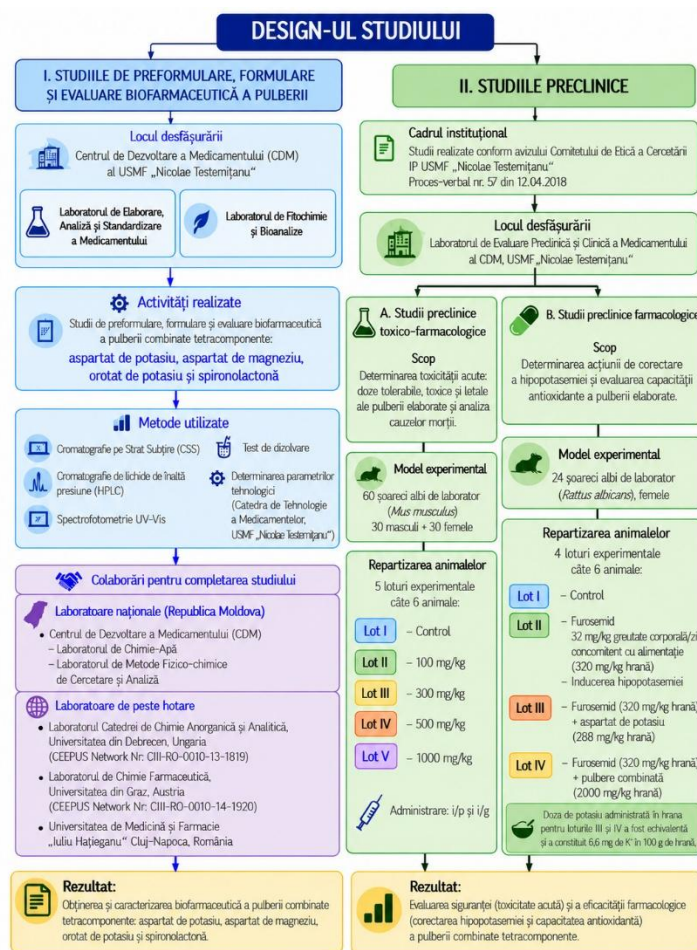


Figura 1. Schema generală a studiului experimental efectuat

Notă: Conținutul și structura conceptuală a schemei aparțin autorului; reprezentarea grafică a fost realizată cu asistența unui instrument de inteligență artificială generativă (ChatGPT/OpenAI).

Instrucțiunea formulată către instrumentul de inteligență artificială generativă:

„În baza descrierii detaliate a designului cercetării furnizate de autor, realizează o reprezentare grafică schematică, clară și logic structurată a etapelor studiului. Schema trebuie să reflecte fidel informațiile furnizate, fără modificarea, completarea sau interpretarea conținutului științific. Organizează informația în două componente principale: studiile de preformulare, formulare și evaluare biofarmaceutică a pulberii și studiile preclinice, evidențiind locul desfășurării cercetărilor, activitățile și metodele utilizate, colaborările, modelele experimentale, repartizarea loturilor și rezultatele urmărite. Utilizează un design academic, sobru, adecvat unei teze de doctorat.”

Notă: Designul cercetării, conținutul științific și structura conceptuală a schemei au fost elaborate de autor. Instrumentul de inteligență artificială generativă ChatGPT (OpenAI) a fost utilizat exclusiv pentru asistarea reprezentării grafice și organizarea vizuală a informației furnizate de autor. Conținutul rezultat a fost verificat și validat de autor.

Tabelul A1.1. Spectrele FTIR ale substanțelor active, excipienților și amestecurilor lor binare 1:1 (m/m)

Substanța activă	ν (cm ⁻¹)	Atribuire vibrațională	Intensitate
AspK	3286, 3192	ν (N-H), ν (O-H) - întindere	puternică(bandă largă)
	3075, 3010-2927	ν (C-H)	medie
	2622-2463	ν (O-H) legături de hidrogen	slabă-medie(largă)
	1613, 1561	ν as (COO ⁻)	puternică
	1490-1316	δ (CH) și vibrații schelet	slabă-medie
	1397	ν s(COO ⁻)	puternică
	1219	τ (CH ₂)	slabă
	1158, 1115, 1071	ρ (NH ₃ ⁺) / ν (C-N)	medie
	1001, 962	vibrații scheletice	slabă
AspMg	3142, 3105, 3034	ν (N-H/O-H)	puternică (largă)
	2643	ν (O-H)legături de hidrogen	slabă-medie
	1571, 1561	ν as(COO ⁻)	puternică
	1392	ν s(COO ⁻)	puternică
	1103, 1069, 986	ν (C-N/C-O)	medie
OrK	3085	ν (C-H)	slabă-medie
	1695	ν (C=O)	puternică
	1694	ν (C-N)	medie
	1615	ν (C=C)	medie
Spir	2949	ν (C-H)	medie
	1764	ν (C=O) lactonic	foarte puternică
	1689	ν (C=O) conjugat	puternică
	1617	ν (C=C)	medie
	1436, 1060, 1010, 967	ν (C-O) și vibrații schelet	slabă-medie

Tabelul A1.1. Analiza compatibilității spectrale FTIR a AspK cu alte SA în amestecurile binare

Nr, cm ⁻¹	AspK	AspMg	AspK/ AspMg	Nr, cm ⁻¹	AspK	OrK	AspK/ OrK	Nr, cm ⁻¹	AspK	Spir	AspK/ Spir
3286	3286	-	-	3286	3286	-	-	3286	3286	-	-
3192	3192	-	-	3192	3192	-	-	3192	3192	-	-
3075	3075	-	-	3142	-	3142	-	3075	3075	-	-
3074	-	-	3074	3139	-	-	3139	3010	3010	-	-
3034	-	3034	-	3105	-	3105	3105	2980	2980	-	-
3015	-	-	3015	3085	-	3085	3085	2964	2964	-	-
3010	3010	-	-	3075	3075	-	-	2950	-	-	2950
2980	2980	-	-	3010	3010	-	-	2949	-	2949	-
2964	2964	-	-	2987	-	2987	-	2927	2927	-	-
2928	-	-	2928	2983	-	-	2983	2893	-	2893	-
2927	2927	-	-	2980	2980	-	-	2892	-	-	2892
2643	-	2643	-	2964	2964	-	-	2864	-	2864	2864
2636	-	-	2636	2927	2927	-	-	2634	-	-	2634
2622	2622	-	-	2853	-	2853	-	2622	2622	-	-
2575	-	-	2575	2746	-	-	2746	2574	2574	-	-
2574	2574	-	-	2745	-	2745	-	2520	2520	-	-
2520	2520	-	-	2642	-	2642	-	2463	2463	-	-
2463	2463	-	-	2622	2622	-	-	1764	-	1764	1764
1680	1680	-	-	2574	2574	-	-	1689	-	1689	1689
1612	1612	-	1612	2520	2520	-	-	1680	1680	-	-
1583	-	-	1583	2463	2463	-	-	1672	-	1672	1672
1571	-	1571	-	1820	-	-	1820	1617	-	1617	-
1561	1561	1561	-	1819	-	1819	-	1616	-	-	1616
1519	1519	-	1519	1693	-	1693	1693	1612	1612	-	-
1491	-	-	1491	1680	1680	-	-	1561	1561	-	-
1490	1490	-	-	1637	-	-	1637	1520	-	-	1520
1477	-	1477	-	1615	-	1615	-	1519	1519	-	-
1398	-	-	1398	1614	-	-	1614	1493	-	-	1493
1397	1397	-	-	1612	1612	-	-	1490	1490	-	-
1392	-	1392	-	1561	1561	-	-	1459	-	-	1459
1383	-	-	1383	1526	-	1526	-	1458	-	1458	-
1382	1382	-	-	1523	-	-	1523	1450	-	-	1450
1357	1357	-	1357	1519	1519	-	1519	1436	-	1436	1436
1351	-	1351	-	1490	1490	1489	1490	1418	-	1418	-
1337	-	-	1337	1489	-	1489	-	1417	-	-	1417
1336	1336	-	-	1464	-	1464	-	1397	1397	-	-
1316	1316	-	1316	1421	-	1421	-	1382	1382	-	-
1313	-	1313	-	1415	-	-	1415	1377	-	1377	1377
1293	-	-	1293	1397	1397	-	-	1357	1357	-	-
1292	1292	-	-	1382	1382	-	-	1350	-	-	1350
1235	-	-	1235	1375	-	-	1375	1349	-	1349	-
1234	1234	-	-	1371	-	1371	-	1336	1336	-	-
1229	-	1229	-	1361	-	-	1361	1332	-	-	1332
1219	1219	-	1219	1357	1357	-	1357	1331	-	1331	-
1157	1157	-	1157	1336	1336	-	-	1317	-	-	1317
1142	-	1142	-	1316	1316	-	1316	1316	1316	-	-
1111	1111	-	1111	1304	-	1304	-	1304	-	1304	1304
1103	-	1103	-	1302	-	-	1302	1292	1292	-	-
1071	1071	-	1071	1293	-	-	1293	1289	-	-	1289
1069	-	1069	-	1292	1292	-	-	1282	-	1282	-

Nr, cm ⁻¹	AspK	AspMg	AspK/ AspMg	Nr, cm ⁻¹	AspK	OrK	AspK/ OrK	Nr, cm ⁻¹	AspK	Spir	AspK/ Spir
1001	1001	-	-	1234	1234	-	-	1265	-	1265	1265
1000	-	-	1000	1222	-	1222	1222	1239	-	1239	1239
986	-	986	-	1219	1219	-	1219	1234	1234	-	-
962	962	-	-	1158	-	-	1158	1220	-	1220	1220
938	938	-	938	1157	1157	-	1157	1219	1219	-	-
905	-	905	-	1112	-	1112	1112	1187	-	1187	-
894	894	-	894	1111	1111	-	1111	1186	-	-	1186
871	871	-	871	1072	-	-	1072	1173	-	1173	-
850	-	850	-	1071	1071	-	1071	1172	-	-	1172
849	-	-	849	1018	-	-	1018	1157	1157	-	-
848	848	-	-	1003	-	1003	1003	1143	-	1143	1143
816	816	816	-	1001	1001	-	-	1113	-	1113	1113
815	-	-	815	962	962	-	-	1111	1111	-	-
780	-	780	-	938	938	-	938	1071	1071	-	-
737	-	-	737	920	-	-	920	1061	-	-	1061
735	735	-	-	919	-	919	-	1060	-	1060	-
719	-	719	-	894	894	-	894	1040	-	1040	1040
703	-	703	-	889	-	-	889	1026	-	-	1026
693	-	-	693	887	-	887	-	1011	-	1011	1011
690	-	690	-	871	871	-	871	1001	1001	-	-
672	-	672	-	868	-	-	868	979	-	979	979
662	-	662	-	867	-	867	-	967	-	967	967
654	-	-	654	848	848	-	848	962	962	-	-
				842	-	842	-	945	-	945	945
				816	816	-	-	938	938	-	-
				808	-	808	808	918	-	918	918
				783	783	-	-	894	894	-	-
				771	-	-	771	871	871	-	-
				770	-	770	-	863	-	863	-
				760	-	-	760	862	-	-	862
				759	-	759	-	848	848	-	848
				735	735	734	735	846	-	846	-
				734	-	734	-	835	-	835	835
				705	-	-	705	816	816	-	-
				699	699	-	-	813	-	-	813
				680	-	680	-	810	-	810	-
				663	-	-	663	783	783	-	-
				662	-	662	-	781	-	781	781
								761	-	761	-
								760	-	-	760
								739	-	-	739
								735	735	-	-
								731	-	-	731
								713	-	-	713
								699	699	699	-
								657	-	657	657

Tabelul A1.3. Analiza compatibilității spectrale FTIR a AspMg și OrK cu alte SA în amestecurile binare

Nr, cm ⁻¹	AspMg	OrK	AspMg/OrK	Nr, cm ⁻¹	AspMg	Spir	AspMg/Spir	Nr, cm ⁻¹	OrK	Spir	OrK/Spir
3142	-	3142	-	3034	3034	-	-	3143	-	-	3143
3140	-	-	3140	2950	-	-	2950	3142	3142	-	-
3105	-	3105	3105	2949	-	2949	-	3105	3105	-	3105
3085	-	3085	3085	2893	-	2893	-	3085	3085	-	-
3034	3034	-	-	2891	-	-	2891	3084	-	-	3084
2987	-	2987	-	2864	-	2864	2864	2987	2987	-	-
2986	-	-	2986	2643	2643	-	-	2955	-	-	2955
2853	-	2853	-	1765	-	-	1765	2949	-	2949	-
2750	-	-	2750	1764	-	1764	-	2893	-	2893	-
2745	-	2745	-	1689	-	1689	1689	2892	-	-	2892
2643	2643	-	-	1672	-	1672	1672	2865	-	-	2865
2642	-	2642	-	1617	-	1617	1617	2864	-	2864	-
2634	-	-	2634	1571	1571	-	-	2853	2853	-	-
1819	-	1819	-	1561	1561	-	-	2745	2745	-	-
1820	-	-	1820	1477	1477	-	-	2742	-	-	2742
1693	-	1693	1693	1458	-	1458	1458	2642	2642	-	-
1615	-	1615	1615	1436	-	1436	1436	1821	-	-	1821
1571	1571	-	-	1418	-	1418	-	1819	1819	-	-
1561	1561	-	-	1417	-	-	1417	1764	-	1764	1764
1526	-	1526	1526	1392	1392	-	-	1693	1693	-	-
1490	-	-	1490	1377	-	1377	1377	1689	-	1689	1689
1489	-	1489	-	1351	1351	-	-	1673	-	-	1673
1477	1477	-	-	1350	-	-	1350	1672	-	1672	-
1464	-	1464	1464	1349	-	1349	-	1617	-	1617	-
1421	-	1421	1421	1331	-	1331	1331	1616	-	-	1616
1392	1392	-	-	1313	1313	-	-	1615	1615	-	-
1373	-	-	1373	1304	-	1304	1304	1526	1526	-	1526
1371	-	1371	-	1282	-	1282	-	1489	1489	-	-
1351	1351	-	-	1281	-	-	1281	1488	-	-	1488
1313	1313	-	-	1265	-	1265	1265	1464	1464	-	-
1305	-	-	1305	1239	-	1239	1239	1460	-	-	1460
1304	-	1304	-	1229	1229	-	-	1458	-	1458	-
1229	1229	-	-	1220	-	1220	1220	1436	-	1436	1436
1222	-	1222	1222	1187	-	1187	-	1425	-	-	1425
1142	1142	-	-	1186	-	-	1186	1421	1421	-	-
1113	-	-	1113	1173	-	1173	-	1418	-	1418	-
1112	-	1112	-	1172	-	-	1172	1377	-	1377	-
1103	1103	-	-	1143	-	1143	-	1375	-	-	1375
1069	1069	-	-	1142	1142	-	1142	1371	1371	-	-
1016	-	-	1016	1136	-	-	1136	1351	-	-	1351
1003	-	1003	1003	1113	-	1113	1113	1349	-	1349	-
986	986	-	-	1103	1103	-	-	1332	-	-	1332
920	-	-	920	1069	1069	-	-	1331	-	1331	-
919	-	919	-	1060	-	1060	1060	1304	1304	1304	1304
905	905	-	-	1040	-	1040	1040	1282	-	1282	-

Nr, cm ⁻¹	AspMg	OrK	AspMg/ OrK	Nr, cm ⁻¹	AspMg	Spir	AspMg/ Spir	Nr, cm ⁻¹	OrK	Spir	OrK/ Spir
888	-	-	888	1027	-	-	1027	1265	-	1265	1265
887	-	887	-	1012	-	-	1012	1239	-	1239	-
868	-	-	868	1011	-	1011	-	1222	1222	-	-
867	-	867	-	986	986	-	-	1221	-	-	1221
850	850	-	-	979	-	979	979	1220	-	1220	-
843	-	-	843	967	-	967	967	1187	-	1187	-
842	-	842	-	945	-	945	945	1186	-	-	1186
816	816	-	-	918	-	918	918	1173	-	1173	-
808	-	808	808	905	905	-	-	1165	-	-	1165
780	780	-	-	863	-	863	863	1143	-	1143	1143
770	-	770	770	850	850	-	-	1113	-	1113	1113
759	-	759	759	846	-	846	846	1112	1112	-	-
734	-	734	-	835	-	835	-	1060	-	1060	1060
719	719	-	-	834	-	-	834	1040	-	1040	1040
703	703	-	-	816	816	-	-	1011	-	1011	-
690	690	-	-	810	-	810	-	1010	-	-	1010
676	-	-	676	809	-	-	809	1003	1003	-	-
672	672	-	-	781	-	781	781	979	-	979	-
662	662	662	-	780	780	-	-	967	-	967	967
680	-	680	-	761	-	761	-	945	-	945	945
				760	-	-	760	918	-	918	918
				719	719	-	-	919	919	-	-
				703	703	-	-	888	-	-	888
				699	-	699	-	887	887	-	-
				690	690	-	-	867	867	-	-
				672	672	-	-	863	-	863	863
				662	662	-	-	842	842	-	-
				657	-	657	-	808	808	-	808
				656	-	-	656	810	-	810	-
								781	-	781	-
								770	770	-	770
								759	759	-	759
								734	734	-	-
								699	-	699	-
								680	680	-	-
								662	662	-	-
								657	-	657	657

Tabelul A1.4. Analiza compatibilității spectrale FTIR a AspK cu excipienți în amestecurile binare

AspK (v, cm ⁻¹)	Dextr (v, cm ⁻¹)	AspK/ Dextr (v, cm ⁻¹)	AspK (v, cm ⁻¹)	Zahar (v, cm ⁻¹)	AspK/ Zahar (v, cm ⁻¹)	AspK (v, cm ⁻¹)	Manit (v, cm ⁻¹)	AspK/Manit (v, cm ⁻¹)	AspK (v, cm ⁻¹)	Celul (v, cm ⁻¹)	AspK/Celul (v, cm ⁻¹)
3286	3290	3269	3286	3093	3399	3286	3389	3388	3286	3341	3329
3192	2901	2964	3192	3079	3092	3192	3279	3279	3192	2944	3287
3075	1470	2925	3075	2967	2967	3075	2985	3230	3075	2892	2968
3010	1456	2638	3010	2693	2695	3010	2970	2985	3010	1769	2901
2980	1433	2575	2980	2599	1864	2980	2949	2971	2980	1734	1772
2964	1392	1772	2964	1716	1770	2964	2901	2949	2964	1687	1678
2927	1366	1614	2927	1592	1716	2927	2728	2902	2927	1621	1614
2622	1332	1519	2622	1558	1617	2622	1763	1613	2622	1583	1518
2574	1281	1491	2574	1458	1592	2574	1688	1517	2574	1452	1491
2520	1252	1398	2520	1418	1526	2520	1672	1489	2520	1424	1398
2463	1238	1382	2463	1333	1518	2463	1616	1461	2463	1353	1382
1680	1201	1357	1680	1296	1491	1680	1486	1415	1680	1333	1357
1612	1147	1336	1612	1256	1458	1612	1459	1399	1612	1316	1335
1561	1100	1317	1561	1175	1397	1561	1417	1357	1561	1275	1329
1519	1076	1292	1519	1161	1382	1519	1388	1335	1519	1266	1316
1490	1015	1234	1490	1138	1333	1490	1353	1314	1490	1244	1292
1397	995	1219	1397	1119	1318	1397	1312	1281	1397	1203	1234
1382	930	1156	1382	1054	1294	1382	1300	1260	1382	1157	1219
1357	850	1107	1357	1013	1256	1357	1281	1232	1357	1108	1203
1336	759	1073	1336	1008	1219	1336	1260	1210	1336	1052	1158
1316	707	1016	1316	972	1174	1316	1247	1210	1316	1027	1108
1292	697	1000	1292	898	1161	1292	1208	1158	1292	1002	1067
1234	683	931	1234	856	1138	1234	1143	1077	1234	985	1056
1219	674	894	1219	794	1119	1219	1078	1045	1219	919	1028
1157	659	849	1157	774	1072	1157	1044	1018	1157	897	1002
1111		816	1111	757	1054	1111	1018	959	1111	810	894
1071		749	1071	700	1012	1071	959	929	1071	780	849
1001		701	1001	663	1007	1001	929	879	1001	757	816
962			962		972	962	879	863	962	719	782
938			938		958	938	863	815	938	697	735
894			894		894	894	823	783	894	656	700
871			871		849	871	783	695	871	665	672
848			848		816	848	771	695	848		
816			816		794	816	761	695	816		
783			783		774	783	697	672	783		
735			735		757	735	690	661	735		
699			699		701	699	667		699		
							657				

Tabelul 1.5. Analiza compatibilității spectrale FTIR a AspK cu excipienți în amestecurile binare

AspK (v, cm ⁻¹)	Ac.Citric (v, cm ⁻¹)	AspK/Ac Citric (v, cm ⁻¹)	AspK (v, cm ⁻¹)	Ar lamaï (v, cm ⁻¹)	AspK (v, cm ⁻¹)	AspK (v, cm ⁻¹)	Mg Stear (v,cm ⁻¹)	AspK/Mg Stear (v, cm ⁻¹)	AspK (v, cm ⁻¹)	CarboxiCel l (v, cm ⁻¹)	AspK/Carb oxiCell (v, cm ⁻¹)
3286	3447	3313	3286	3295	3275	3286	3265	3080	3286	3250	3100
3192	3493	3223	3192	2923	2968	3192	2955	2956	3192	2879	2972
3075	3280	3087	3075	2857	2926	3075	2916	2916	3075	1589	2892
3010	3214	2971	3010	1717	1768	3010	2849	2849	3010	1412	1768
2980	2911	2655	2980	1677	1734	2980	1570	1570	2980	1323	1734
2964	2755	2555	2964	1635	1677	2964	1466	1490	2964	1264	1659
2927	2642	1752	2927	1435	1614	2927	1453	1466	2927	1043	1594
2622	2562	1721	2622	1409	1517	2622	1415	1453	2622	996	1518
2574	1742	1614	2574	1376	1491	2574	1378	1408	2574	893	1492
2520	1694	1559	2520	1242	1398	2520	1352	1381	2520	696	1404
2463	1426	1518	2463	1195	1382	2463	1335	1357	2463	672	1382
1680	1388	1492	1680	1147	1357	1680	1320	1335	1680		1357
1612	1358	1414	1612	1076	1335	1612	1301	1317	1612		1334
1561	1339	1395	1561	1015	1316	1561	1278	1293	1561		1317
1519	1321	1382	1519	996	1316	1519	1233	1233	1519		1293
1490	1301	1356	1490	933	1292	1490	1212	1219	1490		1233
1397	1292	1335	1397	889	1233	1397	1190	1157	1397		1220
1382	1240	1316	1382	841	1219	1382	1114	1112	1382		1156
1357	1216	1291	1357	759	1155	1357	1058	1069	1357		1110
1336	1206	1255	1336	703	1109	1336	929	1001	1336		1067
1316	1198	1233	1316		1071	1316	889	931	1316		1046
1292	1171	1211	1292		1016	1292	849	894	1292		1027
1234	1138	1168	1234		1001	1234	781	849	1234		918
1219	1081	1158	1219		937	1219	720	814	1219		893
1157	1053	1108	1157		894	1157	671	782	1157		849
1111	969	1073	1111		849	1111		720	1111		815
1071	943	1054	1071		815	1071		673	1071		785
1001	934	1026	1001		753	1001		662	1001		719
962	904	1016	962		741	962			962		698
938	881	1002	938		699	938			938		663
894	818	980	894		673	894			894		
871	770	959	871		662	871			871		
848	696	937	848			848			848		
816	656	893	816			816			816		
783		872	783			783			783		
735		849	735			735			735		
699		815	699			699			699		
		780									
		741									
		729									

Tabelul A1.6. Analiza compatibilității spectrale FTIR a AspK cu excipienți în amestecuri binare

AspK(v, cm ⁻¹)	MetilP araben (v, cm ⁻¹)	AspK/ MetilP araben (v, cm ⁻¹)	AspK (v, cm ⁻¹)	Fruct (v, cm ⁻¹)	Asp K/Fr uct (v, cm ⁻¹)	AspK/ (v, cm ⁻¹)	Lactoz (v, cm ⁻¹)	AspK/ Lactoz (v, cm ⁻¹)	AspK (v, cm ⁻¹)	Ac.Ste ar (v, cm ⁻¹)	AspK/ Ac.Ste ar (v, cm ⁻¹)
3286	3281	3287	3286	3520	3519	3286	3747	3840	3286	2955	3012
3192	3194	3198	3192	3397	3388	3192	3676	3736	3192	2914	2954
3075	3032	3077	3075	3345	3337	3075	3523	3627	3075	2847	2914
3010	2964	3023	3010	3186	3293	3010	3373	3523	3010	2651	2847
2980	1677	2965	2980	3014	3196	2980	3329	3191	2980	1697	2650
2964	1605	2813	2964	2990	3014	2964	3257	2977	2964	1471	2187
2927	1586	2586	2927	2960	2989	2927	2977	2933	2927	1463	2163
2622	1512	2460	2622	2900	2959	2622	2933	2900	2622	1430	2075
2574	1456	1678	2574	2689	2937	2574	2900	2660	2574	1410	1697
2520	1432	1606	2520	1469	2900	2520	2658	2077	2520	1374	1615
2463	1379	1587	2463	1452	1774	2463	1653	1611	2463	1347	1520
1680	1362	1513	1680	1428	1680	1680	1469	1518	1680	1330	1492
1612	1313	1492	1612	1396	1611	1612	1455	1491	1612	1310	1471
1561	1296	1458	1561	1372	1519	1561	1423	1396	1561	1295	1463
1519	1275	1430	1519	1333	1491	1519	1385	1382	1519	1277	1406
1490	1231	1398	1490	1297	1453	1490	1340	1358	1490	1249	1382
1397	1191	1382	1397	1265	1397	1397	1325	1337	1397	1226	1357
1382	1162	1357	1382	1259	1356	1382	1296	1317	1382	1206	1334
1357	1117	1336	1357	1251	1334	1357	1260	1294	1357	1187	1313
1336	1105	1332	1336	1232	1317	1336	1219	1261	1336	1121	1293
1316	1008	1314	1316	1175	1292	1316	1201	1219	1316	1099	1226
1292	955	1279	1292	1147	1265	1292	1167	1201	1292	1009	1206
1234	848	1233	1234	1134	1252	1234	1140	1164	1234	933	1187
1219	803	1192	1219	1093	1233	1219	1115	1141	1219	849	1158
1157	770	1160	1157	1076	1219	1157	1092	1114	1157	811	1112
1111	696	1115	1111	1049	1175	1111	1083	1093	1111	781	1071
1071	673	1106	1071	976	1149	1071	1070	1070	1071	760	999
1001	658	1072	1001	923	1109	1001	1057	1058	1001	727	937
962		1003	962	874	1093	962	1031	1034	962	720	894
938		955	938	866	1074	938	1019	1019	938	688	849
894		937	894	818	1049	894	1019	1004	894		814
871		894	871	781	976	871	1004	988	871		782
848		871	848	681	923	848	987	897	848		727
816		849	816	663	894	816	915	875	816		720
783		816	783		873	783	899	849	783		690
735		770	735		849	735	875	815	735		
699		741	699		817	699	752	807	699		
		696			781		673	756			
					739			720			
					696						

Tabelul A1.7. Analiza compatibilității spectrale FTIR a AspMg cu excipienți în amestecurile binare

AspMg/ (v, cm ⁻¹)	Dextrina (v, cm ⁻¹)	AspMg/ Dextrina (v, cm ⁻¹)	AspMg/ (v, cm ⁻¹)	Zaharin a (v, cm ⁻¹)	AspMg/ Zaharina (v, cm ⁻¹)	AspMg/ (v, cm ⁻¹)	Manitol (v, cm ⁻¹)	AspMg/ Manitol (v, cm ⁻¹)	AspMg/ (v, cm ⁻¹)	Cellulos (v, cm ⁻¹)	AspMg/ Cellulos (v, cm ⁻¹)
3034	3290	3260	3034	3093	3092	3034	3389	3389	3034	3341	3328
2643	2901	2984	2643	3079	2968	2643	3279	3278	2643	2944	3281
1571	1470	2901	1571	2967	2695	1571	2985	3226	1571	2892	2968
1561	1456	1571	1561	2693	1716	1561	2970	2985	1561	1769	2901
1477	1433	1393	1477	2599	1623	1477	2949	2970	1477	1734	1582
1392	1392	1350	1392	1716	1592	1392	2901	2950	1392	1687	1423
1351	1366	1310	1351	1592	1458	1351	2728	2902	1351	1621	1395
1313	1332	1258	1313	1558	1415	1313	1763	1566	1313	1583	1379
1229	1281	1231	1229	1458	1394	1229	1688	1486	1229	1452	1315
1142	1252	1148	1142	1418	1333	1142	1672	1458	1142	1424	1232
1103	1238	1101	1103	1333	1297	1103	1616	1416	1103	1353	1203
1069	1201	1076	1069	1296	1257	1069	1486	1397	1069	1333	1158
986	1147	1016	986	1256	1175	986	1459	1355	986	1316	1104
905	1100	995	905	1175	1161	905	1417	1300	905	1275	1053
850	1076	925	850	1161	1139	850	1388	1281	850	1266	1028
816	1015	851	816	1138	1119	816	1353	1259	816	1244	895
780	995	758	780	1119	1080	780	1312	1248	780	1203	852
719	930	701	719	1054	1055	719	1300	1232	719	1157	672
703	850	672	703	1013	1013	703	1281	1209	703	1108	661
690	759		690	1008	972	690	1260	1152	690	1052	
672	707		672	972	898	672	1247	1078	672	1027	
662	697		662	898	852	662	1208	1046	662	1002	
	683			856	794		1143	1018		985	
	674			794	774		1078	959		919	
	659			774	757		1044	929		897	
				757	701		1018	879		810	
				700			959	863		780	
				663			929	784		757	
							879	759		719	
							863	692		697	
							823	672		656	
							783	661		665	
							771				
							761				
							697				
							690				
							667				
							657				

Tabelul A1.8. Analiza compatibilității spectrale FTIR a AspMg cu excipienți în amestecurile binare

AspMg (v, cm ⁻¹)	Ac Citric (v, cm ⁻¹)	AspMg/ Ac Citric (v, cm ⁻¹)	AspMg (v, cm ⁻¹)	Ar lamai (v, cm ⁻¹)	AspMg/ Ar lamai (v, cm ⁻¹)	AspMg (v, cm ⁻¹)	Mg Stear (v, cm ⁻¹)	AspMg/ Mg Stear (v, cm ⁻¹)	AspMg (v, cm ⁻¹)	CarboxiC ell (v, cm ⁻¹)	AspMg/ CarboxiC ell (v, cm ⁻¹)
3034	3447	3320	3034	3295	3223	3034	3265	2956	3034	3250	3164
2643	3493	3222	2643	2923	2971	2643	2955	2916	2643	2879	2971
1571	3280	2988	1571	2857	2910	1571	2916	2849	1571	1589	2902
1561	3214	2985	1561	1717	1768	1561	2849	1570	1561	1412	1583
1477	2911	2908	1477	1677	1751	1477	1570	1466	1477	1323	1411
1392	2755	2675	1392	1635	1733	1392	1466	1452	1392	1264	1350
1351	2642	2554	1351	1435	1671	1351	1453	1412	1351	1043	1321
1313	2562	1753	1313	1409	1582	1313	1415	1351	1313	996	1260
1229	1742	1721	1229	1376	1559	1229	1378	1320	1229	893	1233
1142	1694	1685	1142	1242	1559	1142	1352	1232	1142	696	1047
1103	1426	1622	1103	1195	1505	1103	1335	1112	1103	672	897
1069	1388	1571	1069	1147	1491	1069	1320	1066	1069		851
986	1358	1484	986	1076	1395	986	1301	1001	986		815
905	1339	1417	905	1015	1350	905	1278	850	905		786
850	1321	1392	850	996	1318	850	1233	809	850		763
816	1301	1354	816	933	1258	816	1212	781	816		741
780	1292	1317	780	889	1232	780	1190	720	780		699
719	1240	1289	719	841	1145	719	1114	673	719		662
703	1216	1254	703	759	1102	703	1058	661	703		
690	1206	1233	690	703	1076	690	929		690		
672	1198	1209	672		1042	672	889		672		
662	1171	1169	662		1016	662	849		662		
	1138	1106			938		781				
	1081	1076			898		720				
	1053	1053			851		671				
	969	1016			815						
	943	936			786						
	934	892			754						
	904	851			741						
	881	779			699						
	818	719			675						
	770	681			662						
	696	662									
	656										

Tabelul A1.9. Analiza compatibilității spectrale FTIR a AspMg cu excipienți în amestecurile binare

AspMg(v, cm ⁻¹)	MetilParaben (v, cm ⁻¹)	AspMg/MetilParaben (v, cm ⁻¹)	AspMg (v, cm ⁻¹)	Fructoz (v, cm ⁻¹)	AspMg/Fruct (v, cm ⁻¹)	AspMg(v, cm ⁻¹)	Lactoz (v, cm ⁻¹)	AspMg/Lactoz(v, cm ⁻¹)	AspMg(v, cm ⁻¹)	Ac.Stearic (v, cm ⁻¹)	AspMg/Ac.Stearic (v, cm ⁻¹)
3034	3281	3285	3034	3520	3519	3034	3747	3851	3034	2955	3727
2643	3194	3194	2643	3397	3445	2643	3676	3523	2643	2914	2955
1571	3032	3013	1571	3345	3391	1571	3523	3327	1571	2847	2914
1561	2964	2965	1561	3186	3174	1561	3373	3206	1561	2651	2847
1477	1677	2888	1477	3014	3014	1477	3329	2976	1477	1697	2653
1392	1605	2807	1392	2990	2999	1392	3257	2933	1392	1471	2320
1351	1586	1677	1351	2960	2990	1351	2977	2900	1351	1463	1697
1313	1512	1605	1313	2900	2939	1313	2933	1583	1313	1430	1580
1229	1456	1586	1229	2689	2900	1229	2900	1420	1229	1410	1471
1142	1432	1512	1142	1469	1587	1142	2658	1392	1142	1374	1462
1103	1379	1456	1103	1452	1517	1103	1653	1382	1103	1347	1428
1069	1362	1432	1069	1428	1490	1069	1469	1358	1069	1330	1410
986	1313	1383	986	1396	1452	986	1455	1341	986	1310	1348
905	1296	1361	905	1372	1423	905	1423	1296	905	1295	1310
850	1275	1313	850	1333	1395	850	1385	1260	850	1277	1295
816	1231	1294	816	1297	1354	816	1340	1221	816	1249	1226
780	1191	1275	780	1265	1294	780	1325	1201	780	1226	1206
719	1162	1231	719	1259	1265	719	1296	1167	719	1206	1187
703	1117	1192	703	1251	1233	703	1260	1141	703	1187	1144
690	1105	1162	690	1232	1215	690	1219	1141	690	1121	1121
672	1008	1117	672	1175	1175	672	1201	1115	672	1099	1099
662	955	1105	662	1147	1147	662	1167	1092	662	1009	1069
	848	1066		1134	1093		1140	1070		933	933
	803	1008		1093	1076		1115	1058		849	849
	770	954		1076	1049		1092	1032		811	812
	696	903		1049	976		1083	1019		781	781
	673	887		976	925		1070	1004		760	759
	658	848		923	895		1057	988		727	727
		804		874	873		1031	915		720	719
		770		866	866		1019	899		688	685
		695		818	849		1019	875			
		671		781	817		1004	762			
		659		681	781		987				
				663	674		915				
					659		899				
							875				
							752				
							673				

Tabelul A1.10. Analiza compatibilității spectrale FTIR a OrK cu excipienți în amestecurile binare

OrK (v, cm ⁻¹)	Dextrin (v, cm ⁻¹)	OrK/Dextrin (v, cm ⁻¹)	OrK (v, cm ⁻¹)	Zaharina (v, cm ⁻¹)	OrK/Zaharina (v, cm ⁻¹)	OrK (v, cm ⁻¹)	Manitol (v, cm ⁻¹)	OrK/Manitol (v, cm ⁻¹)	OrK (v, cm ⁻¹)	Cellul (v, cm ⁻¹)	OrK/Cellul (v, cm ⁻¹)
3142	3290	3141	3142	3093	3674	3142	3389	3392	3142	3341	3141
3105	2901	3105	3105	3079	3141	3105	3279	3272	3105	2944	3105
3085	1470	3085	3085	2967	3104	3085	2985	2951	3085	2892	3085
2987	1456	2987	2987	2693	3085	2987	2970	2892	2987	1769	2987
2853	1433	2745	2853	2599	2986	2853	2949	1765	2853	1734	2746
2745	1392	2634	2745	1716	2743	2745	2901	1689	2745	1687	1820
2642	1366	1820	2642	1592	1820	2642	2728	1672	2642	1621	1693
1819	1332	1693	1819	1558	1694	1819	1763	1617	1819	1583	1615
1693	1281	1615	1693	1458	1615	1693	1688	1459	1693	1452	1526
1615	1252	1526	1615	1418	1593	1615	1672	1436	1615	1424	1489
1526	1238	1490	1526	1333	1526	1526	1616	1377	1526	1353	1464
1489	1201	1465	1489	1296	1490	1489	1486	1350	1489	1333	1421
1464	1147	1421	1464	1256	1462	1464	1459	1331	1464	1316	1372
1421	1100	1373	1421	1175	1421	1421	1417	1243	1421	1275	1305
1371	1076	1305	1371	1161	1372	1371	1388	1240	1371	1266	1222
1304	1015	1222	1304	1138	1335	1304	1353	1226	1304	1244	1163
1222	995	1152	1222	1119	1299	1222	1312	1200	1222	1203	1111
1112	930	1112	1112	1054	1257	1112	1300	1164	1112	1157	1057
1003	850	1077	1003	1013	1222	1003	1281	1136	1003	1108	1016
919	759	1016	919	1008	1176	919	1260	1112	919	1052	1004
887	707	1003	887	972	1162	887	1247	1077	887	1027	920
867	697	920	867	898	1139	867	1208	1066	867	1002	868
842	683	888	842	856	1135	842	1143	1046	842	985	843
808	674	867	808	794	1119	808	1078	1024	808	919	808
770	659	843	770	774	1055	770	1044	1015	770	897	770
759		808	759	757	1003	759	1018	979	759	810	759
734		770	734	700	972	734	959	967	734	780	734
680		759	680	663	920	680	929	945	680	757	661
662		735	662		888	662	879	918	662	719	
		691			867		863	863		697	
		661			842		823	834		656	
					808		783	781		665	
					770		771	760			
					758		761	696			
					734		697	672			
					702		690	656			
					661		667				
							657				

Tabelul A1.11. Analiza compatibilității spectrale FTIR a OrK cu excipienți în amestecurile binare

OrK (v, cm ⁻¹)	Ac Citric (v, cm ⁻¹)	OrK/A c Citric (v, cm ⁻¹)	OrK (v, cm ⁻¹)	Ar lamai (v, cm ⁻¹)	OrK/A r lamai (v, cm ⁻¹)	OrK (v, cm ⁻¹)	Mg Stear (v, cm ⁻¹)	OrK/ Mg Stear (v, cm ⁻¹)	OrK (v, cm ⁻¹)	Carbo xiCell (v, cm ⁻¹)	OrK/C arboxi Cell (v, cm ⁻¹)
3142	3447	3142	3142	3295	3142	3142	3265	3143	3142	3250	3142
3105	3493	3105	3105	2923	3105	3105	2955	3104	3105	2879	3104
3085	3280	3085	3085	2857	3085	3085	2916	3084	3085	1589	3085
2987	3214	2986	2987	1717	2985	2987	2849	2956	2987	1412	2986
2853	2911	2751	2853	1677	2912	2853	1570	2916	2853	1323	2900
2745	2755	1821	2745	1635	2751	2745	1466	2849	2745	1264	2750
2642	2642	1750	2642	1435	2635	2642	1453	2753	2642	1043	1821
1819	2562	1690	1819	1409	1821	1819	1415	2636	1819	996	1767
1693	1742	1615	1693	1376	1767	1693	1378	1821	1693	893	1693
1615	1694	1527	1615	1242	1692	1615	1352	1767	1615	696	1615
1526	1426	1491	1526	1195	1678	1526	1335	1695	1526	672	1527
1489	1388	1473	1489	1147	1615	1489	1320	1636	1489		1491
1464	1358	1419	1464	1076	1527	1464	1301	1569	1464		1472
1421	1339	1375	1421	1015	1491	1421	1278	1465	1421		1421
1371	1321	1309	1371	996	1472	1371	1233	1455	1371		1373
1304	1301	1289	1304	933	1420	1304	1212	1422	1304		1305
1222	1292	1256	1222	889	1373	1222	1190	1376	1222		1222
1112	1240	1213	1112	841	1305	1112	1114	1320	1112		1110
1003	1216	1169	1003	759	1222	1003	1058	1303	1003		1067
919	1206	1108	919	703	1151	919	929	1222	919		1047
887	1198	1076	887		1110	887	889	1113	887		1016
867	1171	1053	867		1079	867	849	1067	867		1003
842	1138	1016	842		1067	842	781	1048	842		919
808	1081	1003	808		1047	808	720	1016	808		888
770	1053	919	770		1047	770	671	1002	770		868
759	969	888	759		1016	759		919	759		840
734	943	870	734		1003	734		888	734		808
680	934	808	680		919	680		866	680		770
662	904	771	662		888	662		858	662		759
	881	760			868			808			734
	818	731			842			770			
	770	683			808			759			
	696	662			770			720			
	656				759			674			
					734						
					686						
					662						

Tabelul A1.12. Analiza compatibilității spectrale FTIR a OrK cu excipienți în amestecurile binare

OrK (v, cm ⁻¹)	MetilP araben (v, cm ⁻¹)	OrK/ MetilP araben (v, cm ⁻¹)	OrK (v, cm ⁻¹)	Fructo z (v, cm ⁻¹)	OrK/F ructoz (v, cm ⁻¹)	OrK(v, cm ⁻¹)	Lactoz (v, cm ⁻¹)	OrK/L actoza (v, cm ⁻¹)	OrK/ (v, cm ⁻¹)	Ac.Ste aric (v, cm ⁻¹)	OrK/A c.Stear (v, cm ⁻¹)
3142	3281	3293	3142	3520	3519	3142	3747	3147	3142	2955	3141
3105	3194	3145	3105	3397	3384	3105	3676	3103	3105	2914	3106
3085	3032	3106	3085	3345	3151	3085	3523	3085	3085	2847	3085
2987	2964	3085	2987	3186	3106	2987	3373	2987	2987	2651	2955
2853	1677	2986	2853	3014	3085	2853	3329	2957	2853	1697	2915
2745	1605	2901	2745	2990	2989	2745	3257	2901	2745	1471	2848
2642	1586	2746	2642	2960	2939	2642	2977	1957	2642	1463	2754
1819	1512	1819	1819	2900	2901	1819	2933	1696	1819	1430	2638
1693	1456	1681	1693	2689	2750	1693	2900	1615	1693	1410	1819
1615	1432	1606	1615	1469	1820	1615	2658	1525	1615	1374	1694
1526	1379	1587	1526	1452	1693	1526	1653	1490	1526	1347	1616
1489	1362	1513	1489	1428	1615	1489	1469	1472	1489	1330	1527
1464	1313	1491	1464	1396	1525	1464	1455	1420	1464	1310	1490
1421	1296	1465	1421	1372	1490	1421	1423	1375	1421	1295	1471
1371	1275	1432	1371	1333	1468	1371	1385	1306	1371	1277	1463
1304	1231	1375	1304	1297	1420	1304	1340	1223	1304	1249	1422
1222	1191	1313	1222	1265	1374	1222	1325	1167	1222	1226	1374
1112	1162	1298	1112	1259	1305	1112	1296	1141	1112	1206	1309
1003	1117	1278	1003	1251	1265	1003	1260	1112	1003	1187	1297
919	1105	1223	919	1232	1223	919	1219	1067	919	1121	1223
887	1008	1192	887	1175	1176	887	1201	1057	887	1099	1207
867	955	1163	867	1147	1148	867	1167	1018	867	1009	1187
842	848	1117	842	1134	1093	842	1140	1004	842	933	1120
808	803	1106	808	1093	1076	808	1115	919	808	849	1100
770	770	1006	770	1076	1051	770	1092	898	770	811	1016
759	696	1004	759	1049	1026	759	1083	873	759	781	1004
734	673	955	734	976	977	734	1070	842	734	760	920
680	658	920	680	923	920	680	1057	808	680	727	888
662		888	662	874	888	662	1031	770	662	720	869
		868		866	866		1019	760		688	808
		859		818	808		1019				771
		849		781	771		1004				760
		808		681	760		987				728
		770		663	734		915				720
		765			691		899				689
		760			657		875				669
		696					752				
		677					673				
		663									

Tabelul A1.13. Analiza compatibilității spectrale FTIR a Spir cu excipienți în amestecurile binare

Spir/ (v, cm ⁻¹)	Dextri na (v, cm ⁻¹)	Spir/D extrina (v, cm ⁻¹)	Spir/ (v, cm ⁻¹)	Zahari na (v, cm ⁻¹)	Spir/Z aharin a (v, cm ⁻¹)	Spir/ (v, cm ⁻¹)	Manito l (v, cm ⁻¹)	Spir/M anitol (v, cm ⁻¹)	Spir/ (v, cm ⁻¹)	Cellul o(v, cm ⁻¹)	Spir/C ellulos (v, cm ⁻¹)
2949	3290	3321	2949	3093	2950	2949	3389	3392	2949	3341	3324
2893	2901	2949	2893	3079	2891	2893	3279	3272	2893	2944	2950
2864	1470	2892	2864	2967	2864	2864	2985	2951	2864	2892	2892
1764	1456	2865	1764	2693	1764	1764	2970	2892	1764	1769	2866
1689	1433	1764	1689	2599	1717	1689	2949	1765	1689	1734	1765
1672	1392	1689	1672	1716	1689	1672	2901	1689	1672	1687	1689
1617	1366	1672	1617	1592	1672	1617	2728	1672	1617	1621	1672
1458	1332	1617	1458	1558	1617	1458	1763	1617	1458	1583	1617
1436	1281	1458	1436	1458	1593	1436	1688	1459	1436	1452	1458
1418	1252	1436	1418	1418	1458	1418	1672	1436	1418	1424	1436
1377	1238	1377	1377	1333	1436	1377	1616	1428	1377	1353	1377
1349	1201	1350	1349	1296	1377	1349	1486	1417	1349	1333	1350
1331	1147	1331	1331	1256	1350	1331	1459	1377	1331	1316	1331
1304	1100	1306	1304	1175	1331	1304	1417	1350	1304	1275	1304
1282	1076	1281	1282	1161	1282	1282	1388	1331	1282	1266	1265
1265	1015	1265	1265	1138	1265	1265	1353	1265	1265	1244	1239
1239	995	1239	1239	1119	1240	1239	1312	1240	1239	1203	1220
1220	930	1200	1220	1054	1220	1220	1300	1220	1220	1157	1186
1187	850	1186	1187	1013	1186	1187	1281	1186	1187	1108	1172
1173	759	1172	1173	1008	1173	1173	1260	1173	1173	1052	1143
1143	707	1143	1143	972	1142	1143	1247	1143	1143	1027	1113
1113	697	1113	1113	898	1113	1113	1208	1113	1113	1002	1060
1060	683	1076	1060	856	1066	1060	1143	1077	1060	985	1040
1040	674	1060	1040	794	1040	1040	1078	1060	1040	919	1027
1011	659	1040	1011	774	1027	1011	1044	1040	1011	897	1012
979		1012	979	757	1012	979	1018		979	810	979
967		980	967	700	979	967	959	1015	967	780	967
945		967	945	663	967	945	929	979	945	757	945
918		945	918		945	918	879	967	918	719	918
863		918	863		918	863	863	945	863	697	863
846		863	846		863	846	823	918	846	656	846
835		846	835		846	835	783	878	835	665	834
810		835	810		834	810	771	834	810		809
781		809	781		809	781	761	809	781		781
761		780	761		672	761	697	781	761		760
699		760	699		657	699	690	760	699		738
657		698	657			657	667	696	657		672
		671					657	672			656
		656						656			

Tabelul A1.14. Analiza compatibilității spectrale FTIR a Spir cu excipienți în amestecurile binare

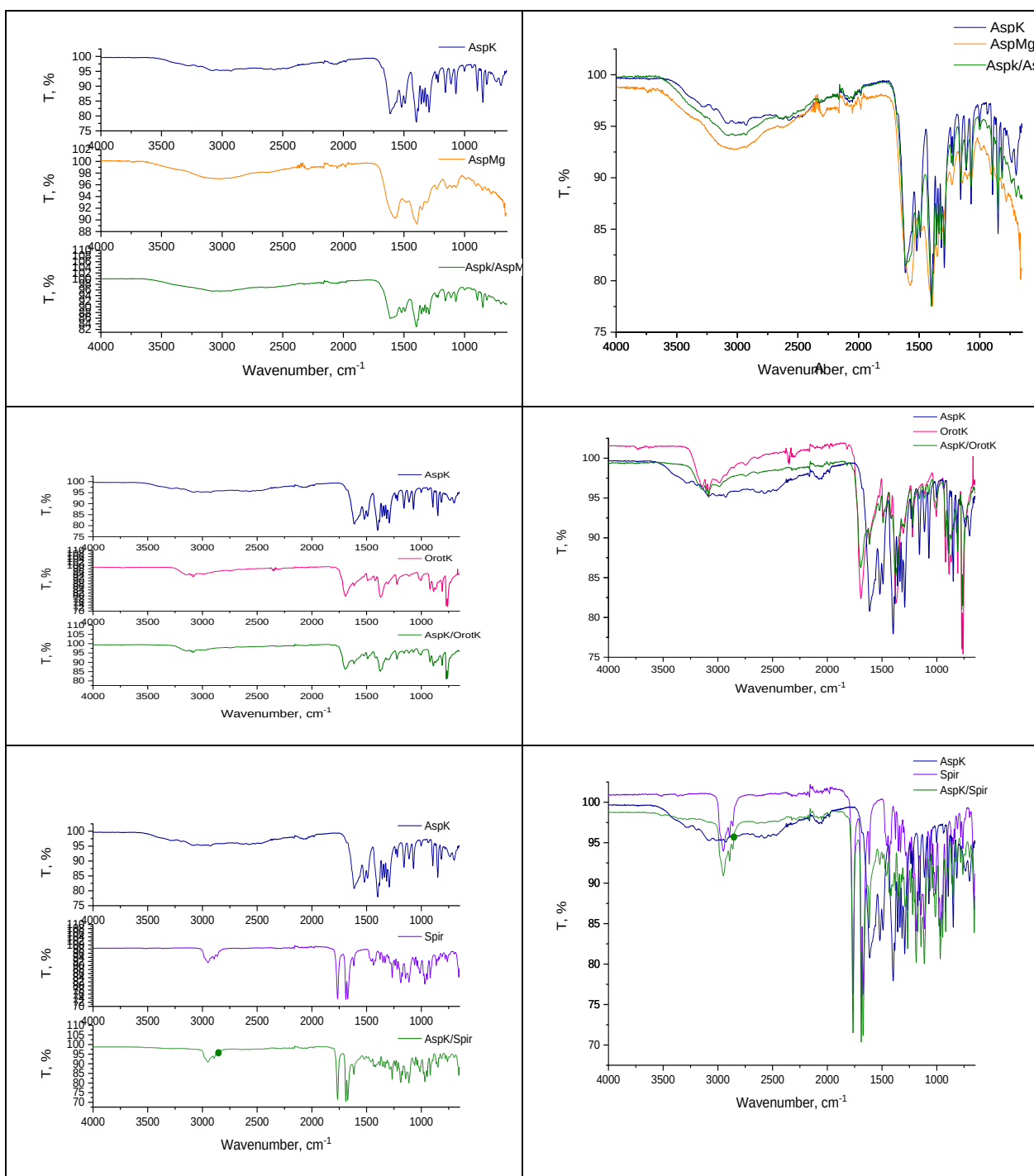
Spir/ (v, cm- 1)	Ac Citric (v, cm- 1)	Spir/A c Citric (v, cm- 1)	Spir/ (v, cm- 1)	Ar lamai (v, cm- 1)	Spir/A r lamai (v, cm- 1)	Spir/ (v, cm- 1)	Mg Stear (v, cm- 1)	12_Mg Stear (v, cm- 1)	Spir/ (v, cm- 1)	Carbo xiCell (v, cm- 1)	17_Ca rbCell (v, cm- 1)
2949	3447	3320	2949	3295	2950	2949	3265	3243	2949	3250	3737
2893	3493	3222	2893	2923	2891	2893	2955	2955	2893	2879	2950
2864	3280	2950	2864	2857	2864	2864	2916	2916	2864	1589	2864
1764	3214	2892	1764	1717	1764	1764	2849	2849	1764	1412	1764
1689	2911	2653	1689	1677	1689	1689	1570	1765	1689	1323	1689
1672	2755	2553	1672	1635	1678	1672	1466	1734	1672	1264	1672
1617	2642	1764	1617	1435	1672	1617	1453	1689	1617	1043	1617
1458	2562	1724	1458	1409	1616	1458	1415	1672	1458	996	1508
1436	1742	1724	1436	1376	1558	1436	1378	1615	1436	893	1458
1418	1694	1689	1418	1242	1507	1418	1352	1570	1418	696	1436
1377	1426	1673	1377	1195	1491	1377	1335	1465	1377	672	1429
1349	1388	1617	1349	1147	1452	1349	1320	1453	1349		1418
1331	1358	1470	1331	1076	1436	1331	1301	1437	1331		1377
1304	1339	1450	1304	1015	1417	1304	1278	1377	1304		1350
1282	1321	1436	1282	996	1376	1282	1233	1350	1282		1331
1265	1301	1417	1265	933	1373	1265	1212	1331	1265		1281
1239	1292	1391	1239	889	1349	1239	1190	1265	1239		1265
1220	1240	1377	1220	841	1331	1220	1114	1239	1220		1239
1187	1216	1350	1187	759	1303	1187	1058	1220	1187		1220
1173	1206	1330	1173	703	1281	1173	929	1187	1173		1202
1143	1198	1318	1143		1265	1143	889	1172	1143		1186
1113	1171	1288	1113		1239	1113	849	1143	1113		1172
1060	1138	1265	1060		1220	1060	781	1113	1060		1143
1040	1081	1236	1040		1186	1040	720	1059	1040		1113
1011	1053	1218	1011		1172	1011	671	1041	1011		1060
979	969	1204	979		1143	979		1027	979		1040
967	943	1187	967		1113	967		1013	967		1026
945	934	1143	945		1060	945		979	945		1012
918	904	1111	918		1040	918		967	918		979
863	881	1058	863		1026	863		918	863		967
846	818	1041	846		1016	846		862	846		945
835	770	1014	835		1011	835		850	835		918
810	696	979	810		1003	810		835	810		863
781	656	967	781		979	781		809	781		846
761		945	761		967	761		781	761		835
699		935	699		945	699		761	699		809
657		918	657		918	657		720	657		795
		863			863			674			781
		847			846			656			761
		835			835						740
		808			809						720
		780			780						698
		762			760						671
		719			719						656
		672			698						
		657			672						
					656						

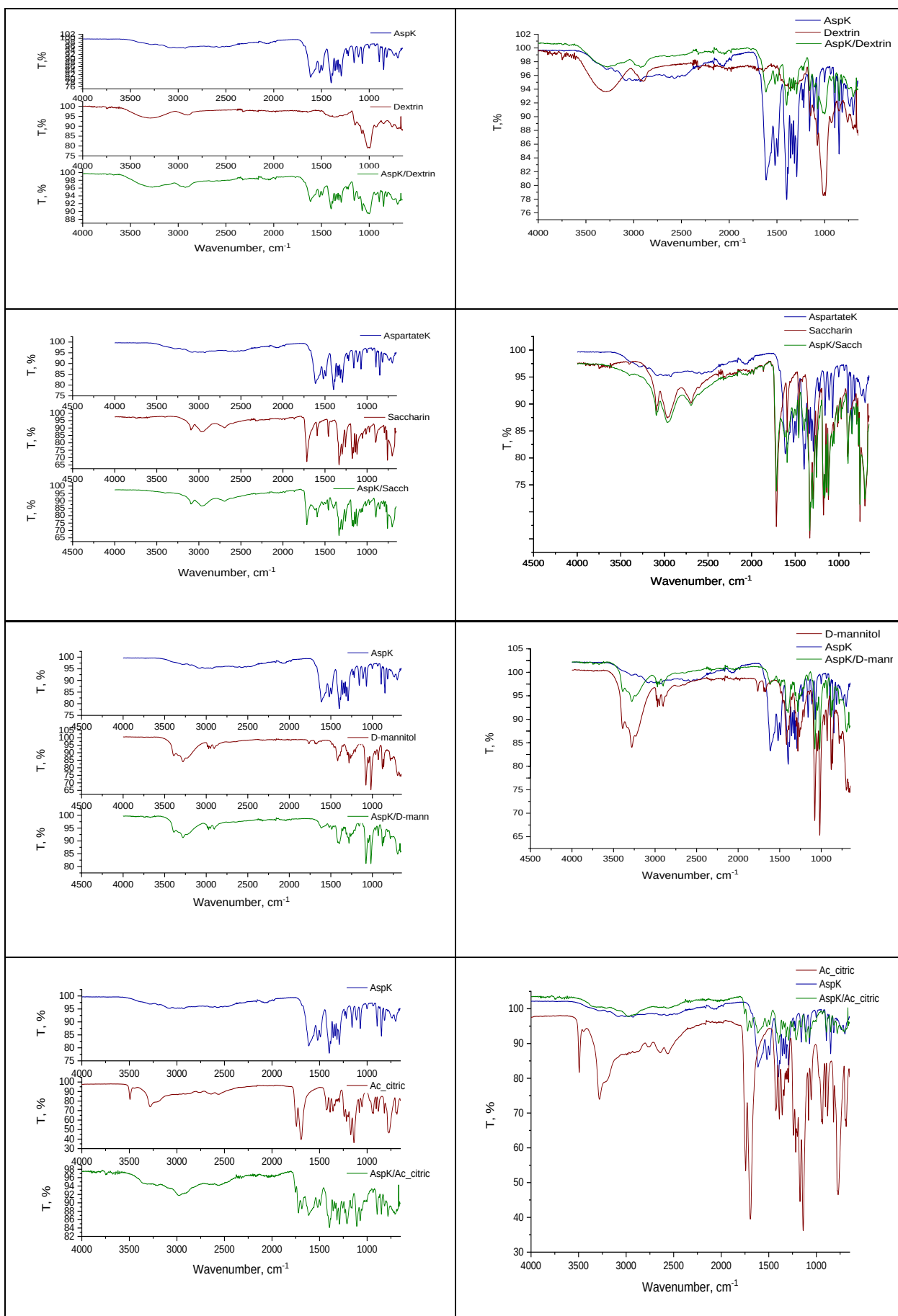
Tabelul A1.15. Analiza compatibilității spectrale FTIR a Spir cu excipienți în amestecurile binare

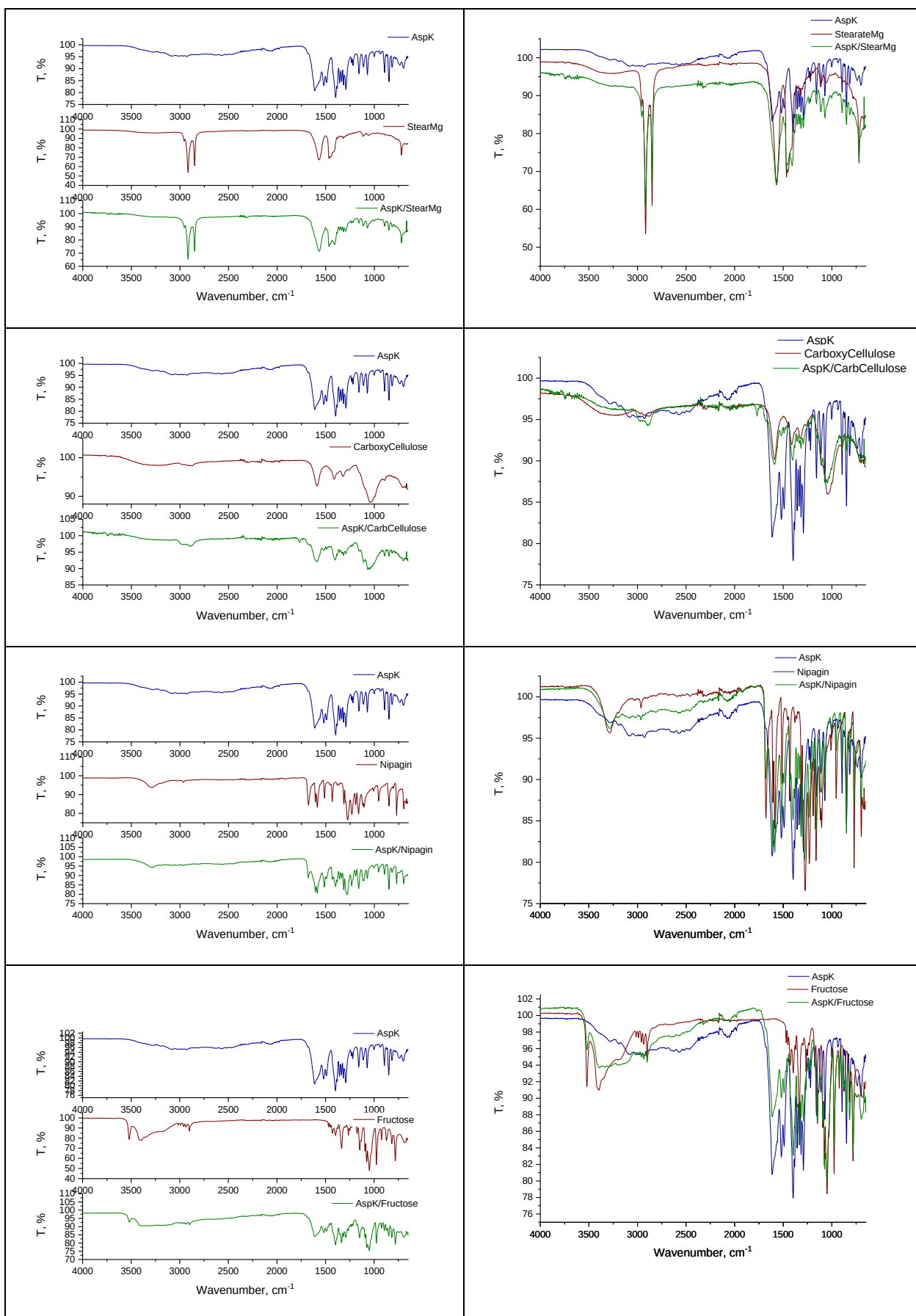
Spir/ (v, cm-1)	MetilP araben (v, cm-1)	Spir/ MetilP araben (v, cm-1)	Spir/ (v, cm-1)	Fructo za (v, cm-1)	Spir/F ructoz a (v, cm-1)	Spir/ (v, cm-1)	Lactoz a (v, cm-1)	Spir/L actoza (v, cm-1)	Spir/ (v, cm-1)	Ac.Ste aric (v, cm-1)	Spir/A c.Stea ric (v, cm-1)
2949	3281	3677	2949	3520	3521	2949	3747	3334	2949	2955	2954
2893	3194	3288	2893	3397	3387	2893	3676	2954	2893	2914	2915
2864	3032	2951	2864	3345	2951	2864	3523	2914	2864	2847	2848
1764	2964	2891	1764	3186	2891	1764	3373	2878	1764	2651	2646
1689	1677	2865	1689	3014	2866	1689	3329	2848	1689	1697	1764
1672	1605	1980	1672	2990	1980	1672	3257	2643	1672	1471	1689
1617	1586	1765	1617	2960	1765	1617	2977	2312	1617	1463	1673
1458	1512	1689	1458	2900	1689	1458	2933	1737	1458	1430	1617
1436	1456	1673	1436	2689	1672	1436	2900	1472	1436	1410	1471
1418	1432	1606	1418	1469	1617	1418	2658	1462	1418	1374	1462
1377	1379	1587	1377	1452	1451	1377	1653	1414	1377	1347	1436
1349	1362	1513	1349	1428	1436	1349	1469	1377	1349	1330	1418
1331	1313	1457	1331	1396	1429	1331	1455	1245	1331	1310	1376
1304	1296	1433	1304	1372	1393	1304	1423	1170	1304	1295	1349
1282	1275	1377	1282	1333	1376	1282	1385	1108	1282	1277	1331
1265	1231	1349	1265	1297	1349	1265	1340	1090	1265	1249	1289
1239	1191	1330	1239	1265	1332	1239	1325	1066	1239	1226	1266
1220	1162	1314	1220	1259	1304	1220	1296	1041	1220	1206	1239
1187	1117	1266	1187	1251	1239	1187	1260	1030	1187	1187	1220
1173	1105	1234	1173	1232	1220	1173	1219	935	1173	1121	1203
1143	1008	1222	1143	1175	1186	1143	1201	915	1143	1099	1186
1113	955	1171	1113	1147	1173	1113	1167	903	1113	1009	1173
1060	848	1163	1060	1134	1143	1060	1140	891	1060	933	1143
1040	803	1143	1040	1093	1113	1040	1115	871	1040	849	1113
1011	770	1114	1011	1076	1092	1011	1092	860	1011	811	1060
979	696	1060	979	1049	1077	979	1083	723	979	781	1040
967	673	1040	967	976	1041	967	1070	718	967	760	1026
945	658	1026	945	923	1027	945	1057		945	727	1011
918		1010	918	874	1015	918	1031		918	720	979
863		979	863	866	977	863	1019		863	688	967
846		967	846	818	968	846	1019		846		945
835		956	835	781	945	835	1004		835		918
810		946	810	681	918	810	987		810		863
781		918	781	663	863	781	915		781		847
761		848	761		846	761	899		761		835
699		848	699		834	699	875		699		810
657		834	657		817	657	752		657		781
		810			781		673				760
		770			761						728
		696			696						720
		671			672						691
		656			657						672

Anexa 2. Spectrele FTIR ale amestecurilor binare SA-SA și SA-Ex (m/m)

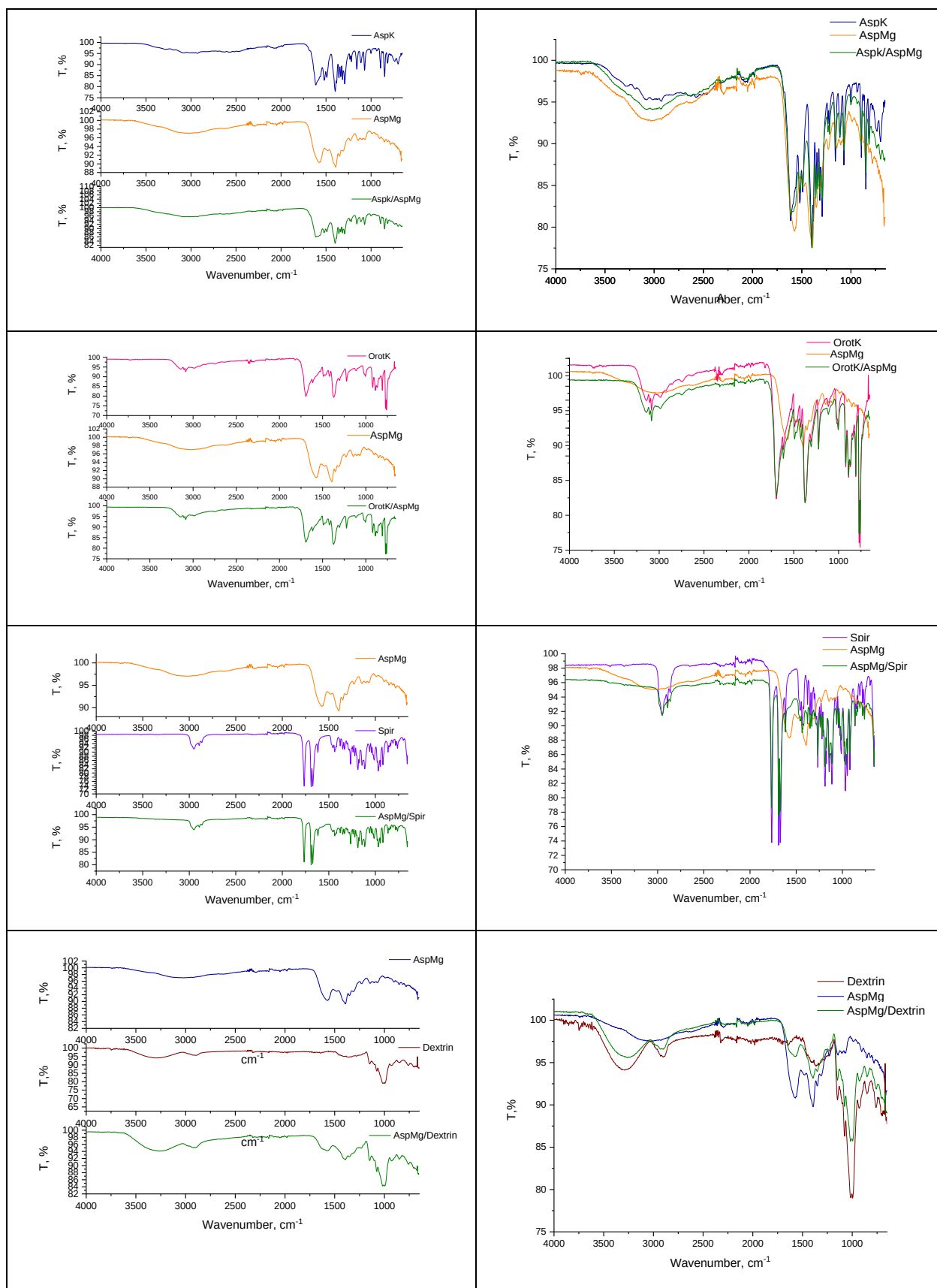
Tabelul A2.1. FTIR spectrele amestecurilor mecanice binare ale AspK cu SA și excipienți

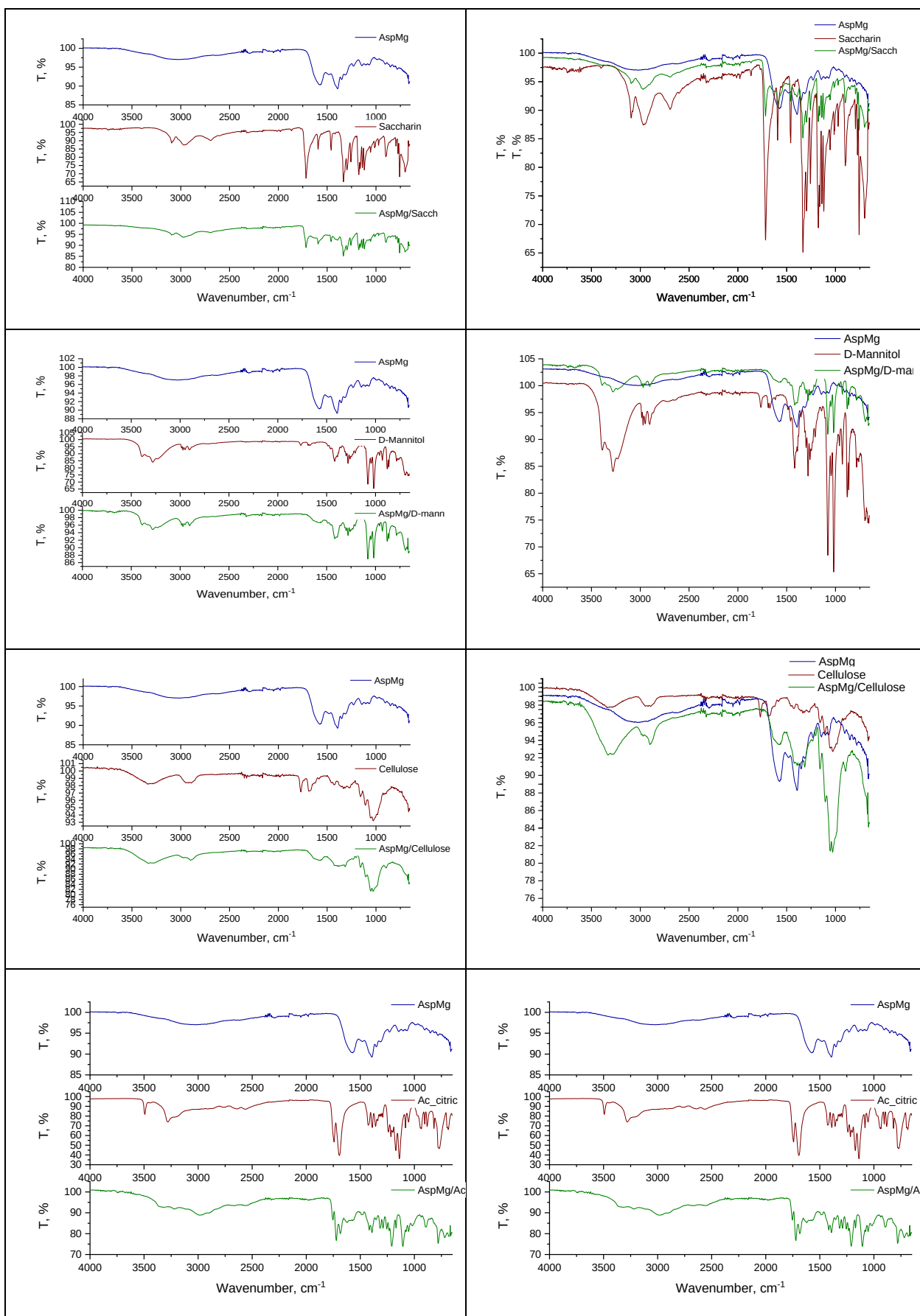


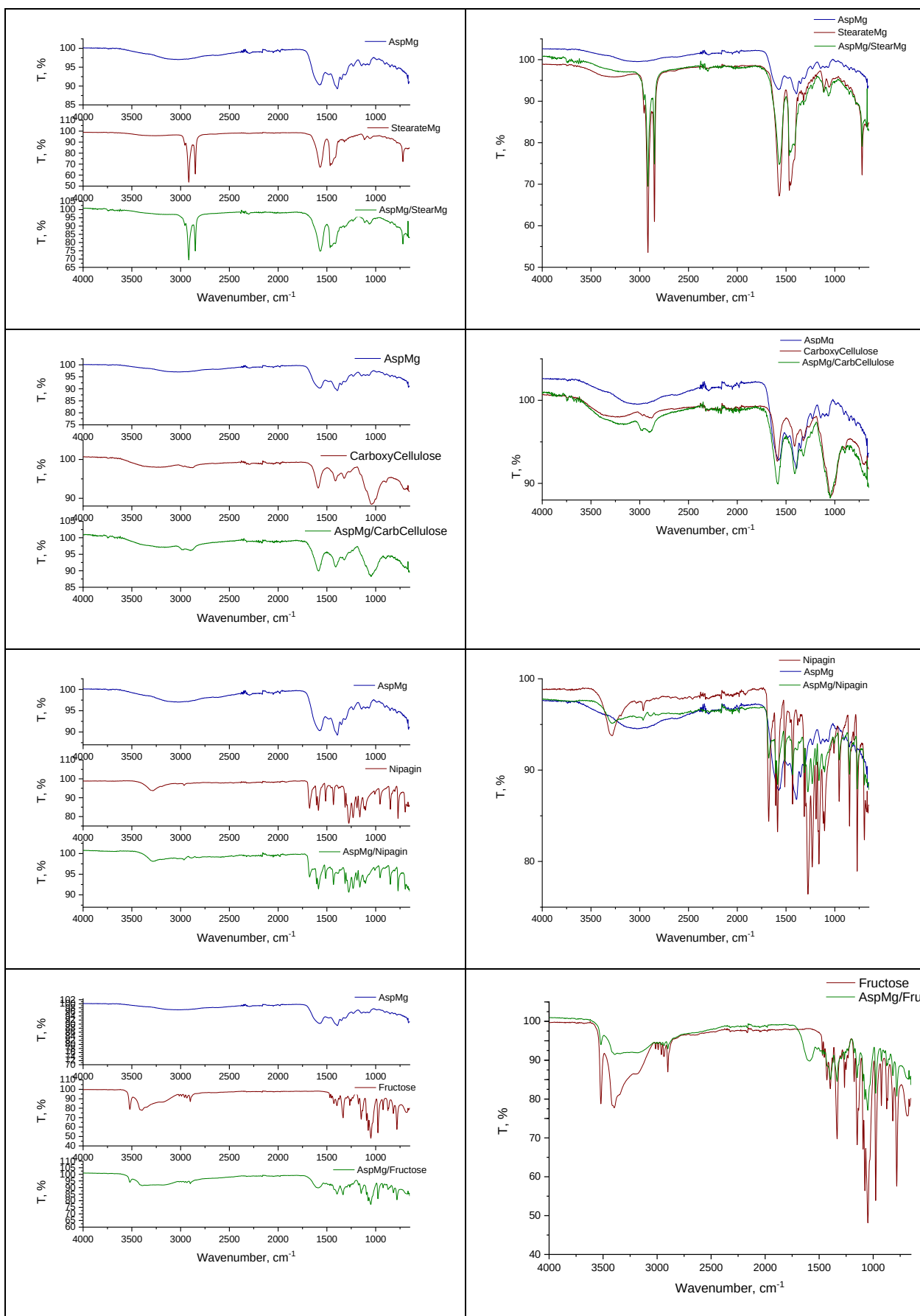




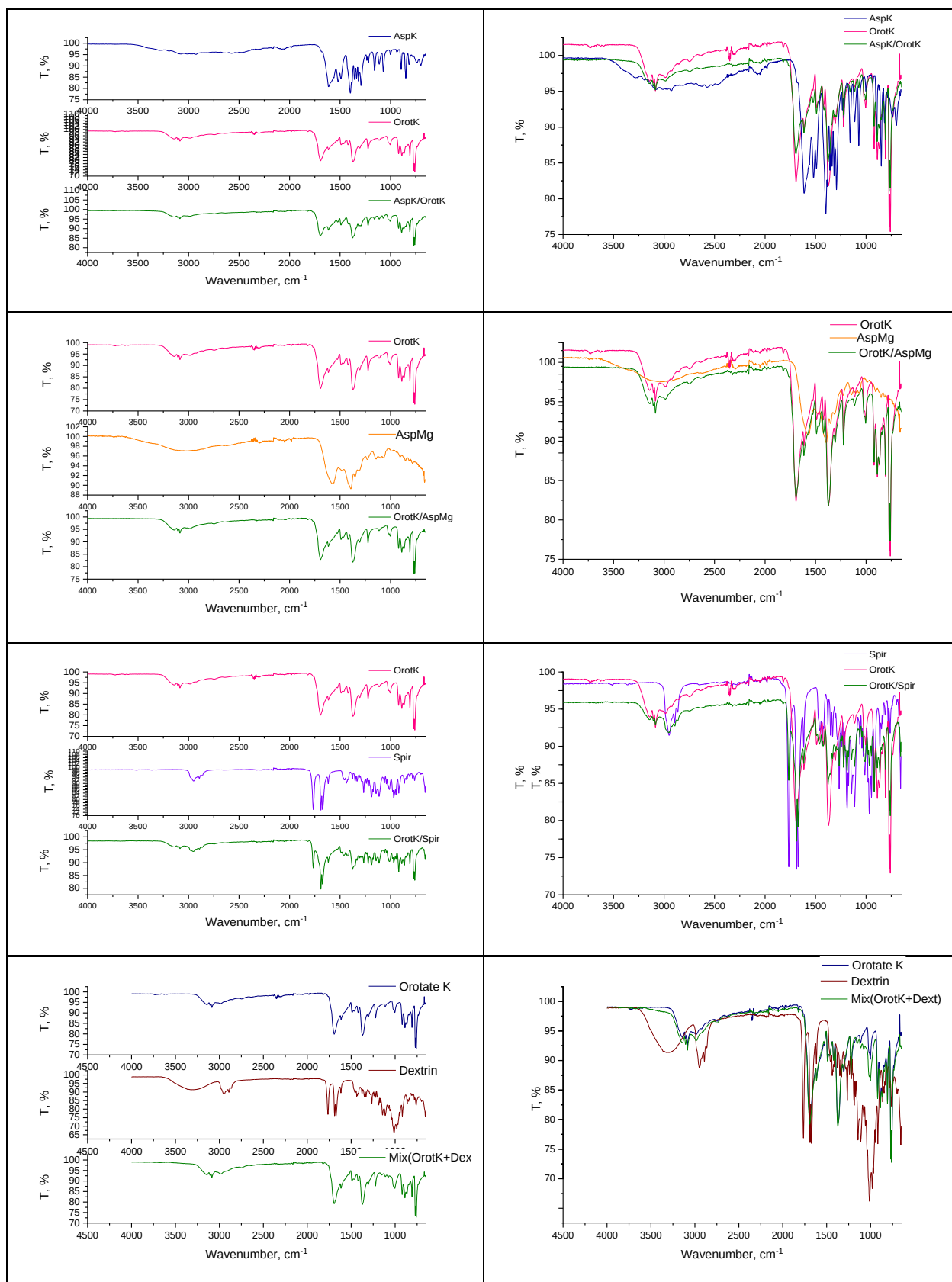
Tabelul A2.2. FTIR spectrele amestecurilor mecanice binare ale AspMg cu SA și excipienți

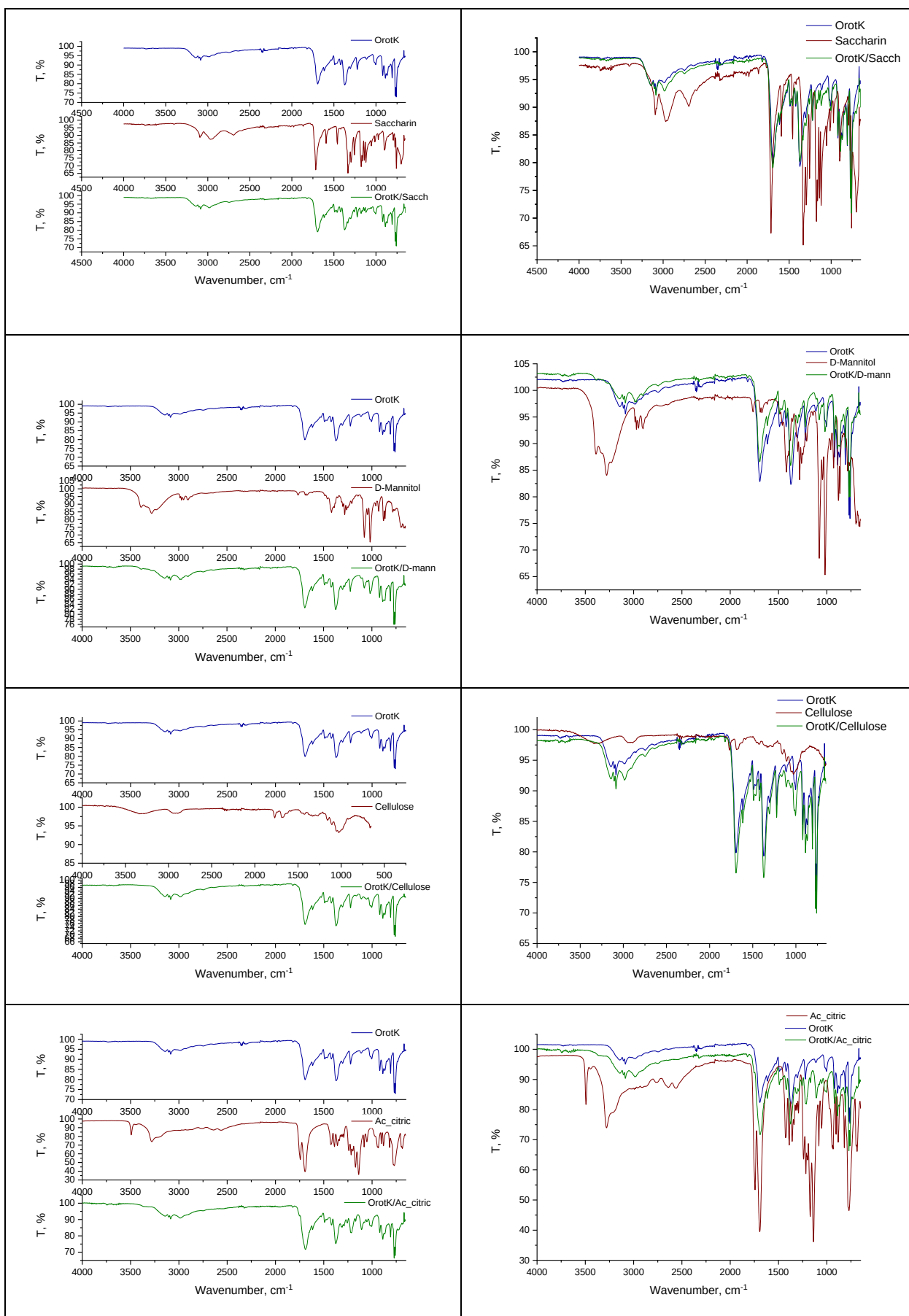


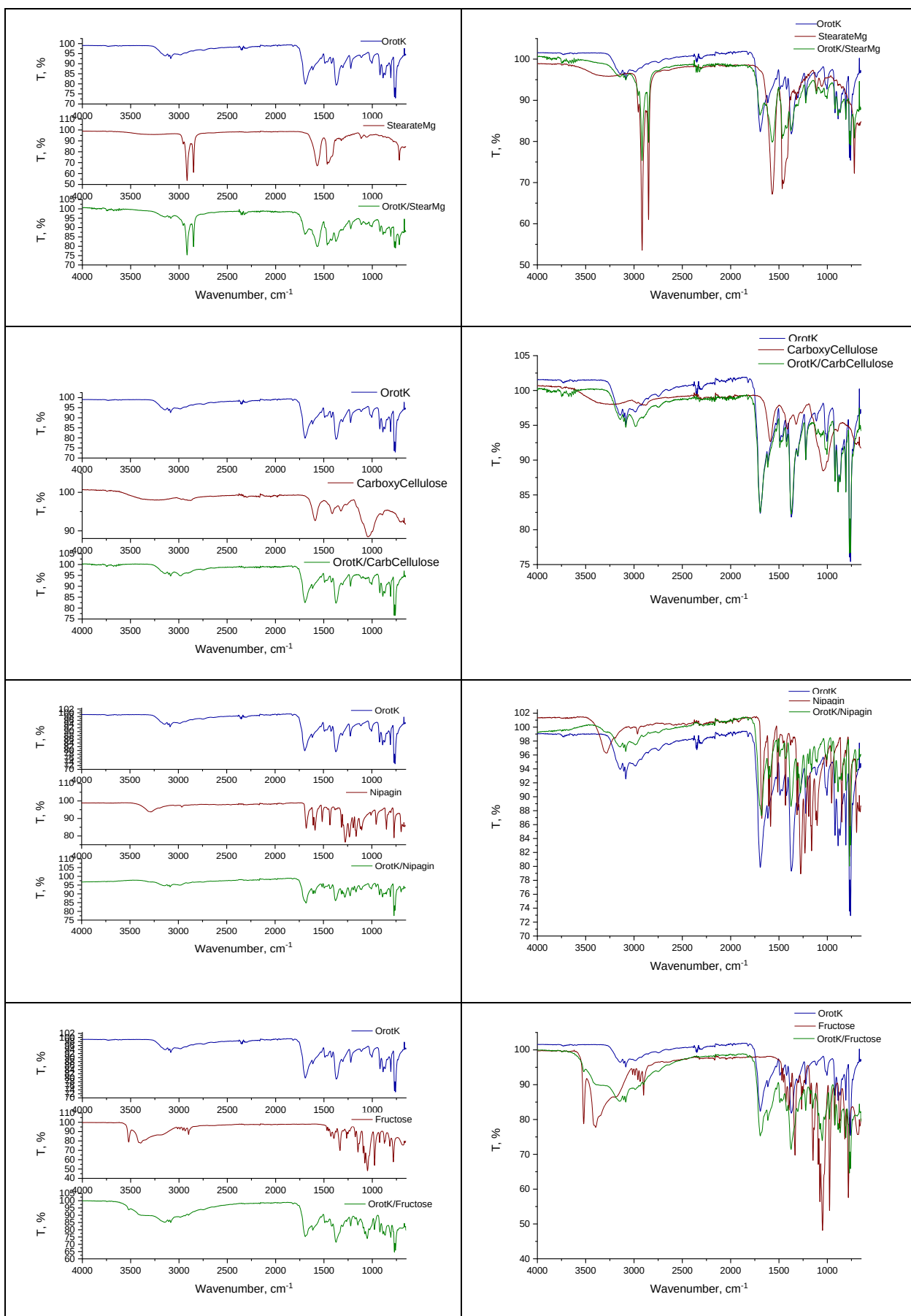




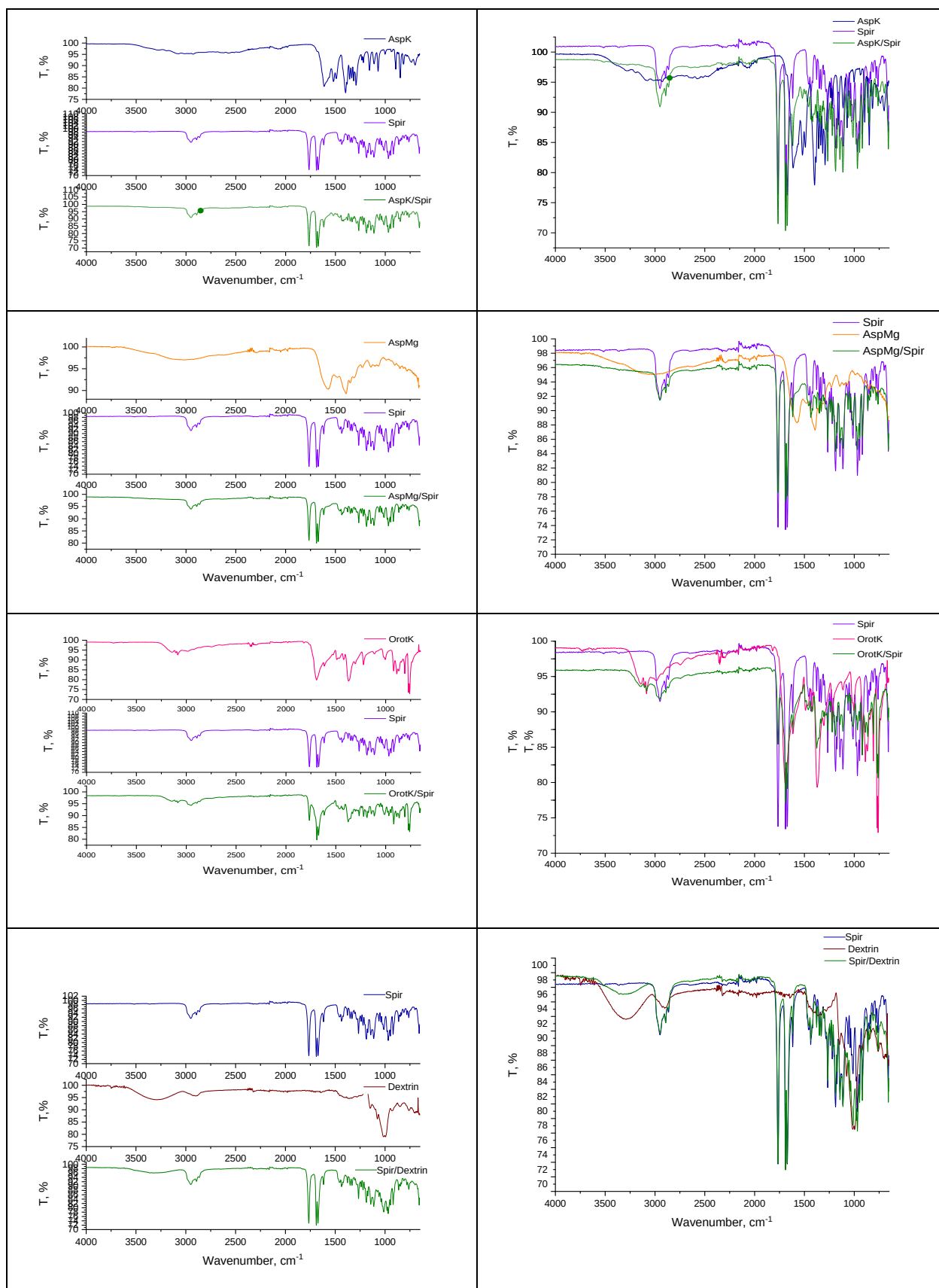
Tabelul A2.3. FTIR spectrele amestecurilor mecanice binare ale OrK cu SA și excipienți

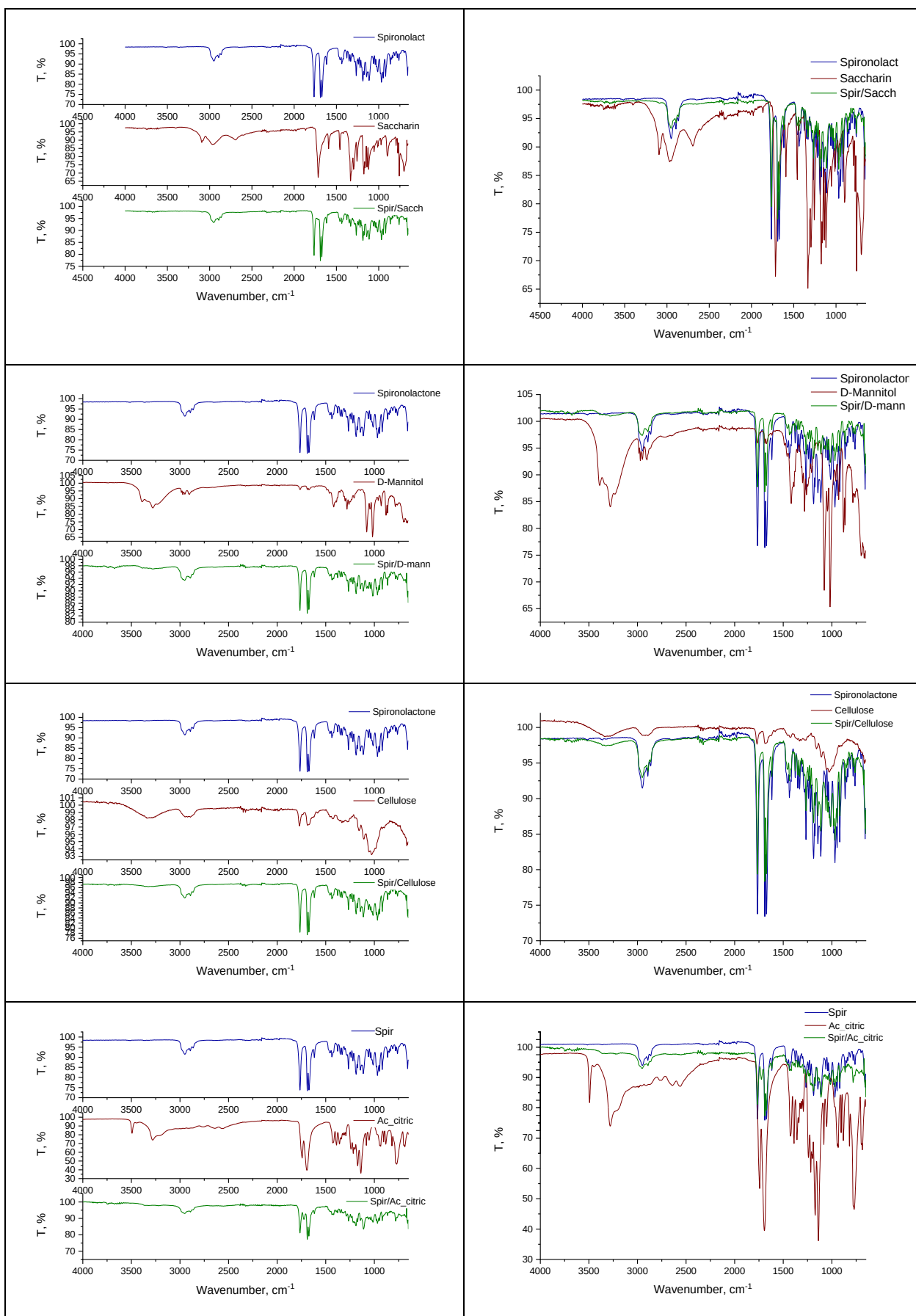


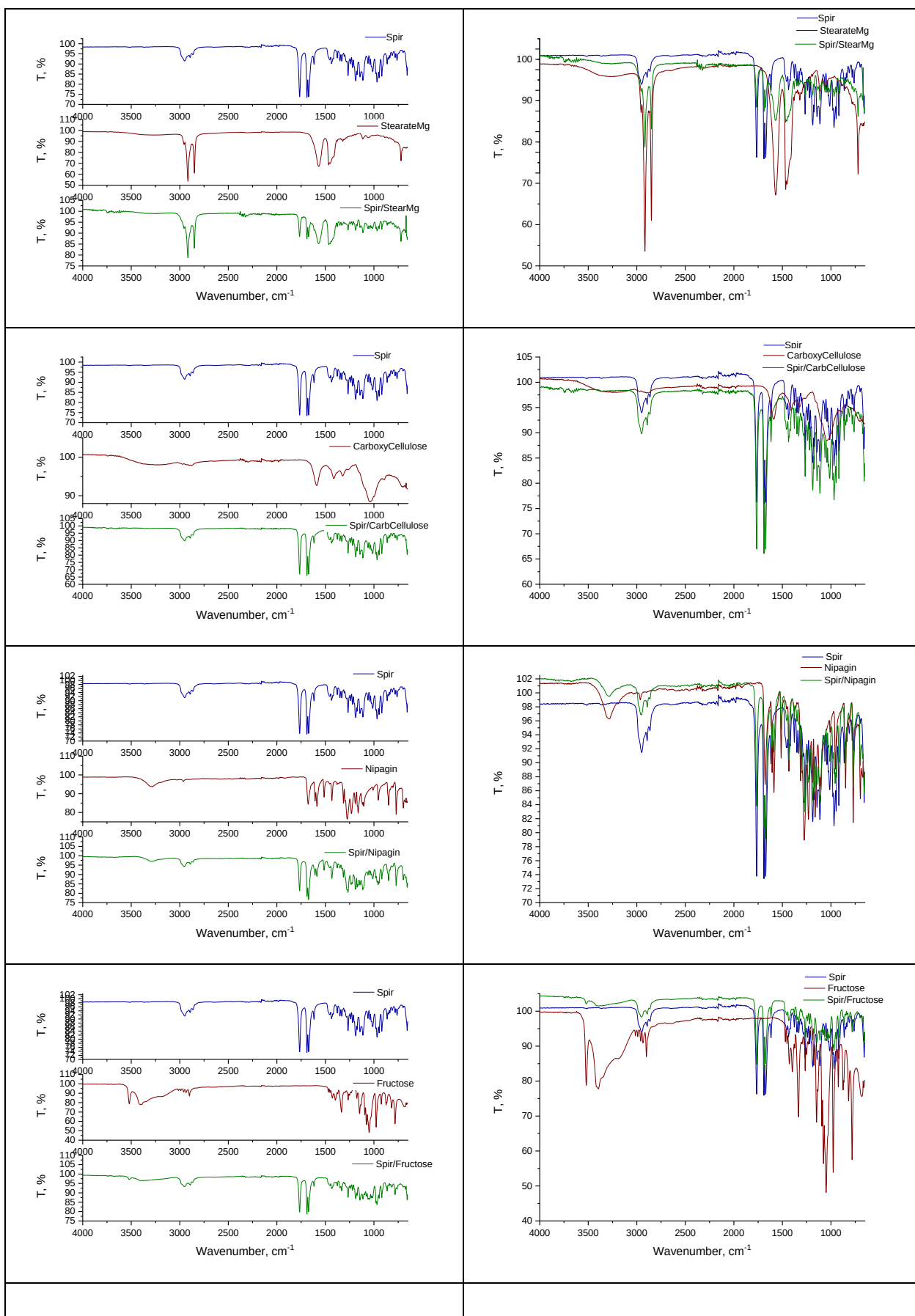




Tabelul A2.4. FTIR spectrele amestecurilor mecanice binare ale Spir cu SA și excipienți







Anexa 3. Analiza spectrală a SA, Ex și amestecurilor binare

Anexa 3.1 Analiza spectrală a SA individuale

Spectrul AspK prezintă grupe funcționale ce absorb în IR, datorită vibrațiilor produse de atomii moleculelor la anumite frecvențe: 3286, 3192 și 3075 cm^{-1} , caracteristice benzilor late atribuite vibrațiilor de întindere $\nu(\text{O-H})$ (hidroxil) și/sau $\nu(\text{N-H})$ (amină); 3010-2927 cm^{-1} , vibrații de întindere $\nu(\text{C-H})$ sp^3 , asociate atomilor de hidrogen din lanțul alifatic al aspartatului; 1612, 1561 și 1519 cm^{-1} , vibrațiile asimetrice $\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$ și deformări $\delta(\text{N-H})$, specifice grupei carboxilat (COO^-) și celei de amină (NH_2); 1490-1316 cm^{-1} , deformări ale legăturilor $\delta(\text{C-H})$ și $\delta(\text{N-H})$, precum și vibrațiile scheletului carbonic; 1234, 1157 și 1111 cm^{-1} , vibrații de întindere $\nu(\text{C-N})$ și deformări $\delta(\text{C-H})$, specifice aminoacizilor; 1071, 1001 și 962 cm^{-1} , vibrații $\nu(\text{C-C})$, deformări plane ale legăturilor $\delta(\text{C-H})$ și oscilații scheletice, care confirmă scheletul molecular al aspartatului (figura A3.1.a).

Spectrul IR al AspMg prezintă benzi caracteristice, ce reflectă structura sa moleculară și interacțiunile specifice. În regiunea 3000-2500 cm^{-1} , banda la 3034 cm^{-1} corespunde vibrațiilor $\nu(\text{C-H})$ ale lanțurilor alifactice, iar absorbția slabă la 2643 cm^{-1} sugerează posibile interacțiuni între grupele funcționale și cationul Mg^{2+} . Benzile intense observate la 1571 și 1561 cm^{-1} , atribuite vibrațiilor asimetrice $\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$, confirm prezența grupelor carboxilat coordonate cu magneziul, în timp ce benzile din zona 1477-1351 cm^{-1} corespund vibrațiilor simetrice $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$ și deformărilor $\delta(\text{C-H})$. În regiunea amprentă (1300-600 cm^{-1}), spectrul evidențiază vibrații de schelet $\nu(\text{C-C})$, $\nu(\text{C-N})$ și deformări specifice, cu benzi între 1103-986 cm^{-1} , precum și semnale sub 900 cm^{-1} care pot indica influența coordonării Mg^{2+} . Aceste caracteristici spectrale confirmă atât structura de bază a moleculei, cât și formarea sării de magneziu, cu modificări semnificative față de forma liberă a acidului aspartic, relevând particularitățile chimice ale compusului (figura A3.1.b).

Spectrul IR al OrK prezintă trei benzi late între 3142-3085 cm^{-1} , aparținând vibrațiilor de întindere $\nu(\text{N-H})$ și $\nu(\text{O-H})$, confirmând prezența grupelor amidice și hidroxil capabile să formeze punți de hidrogen. Două benzi clare la 2987 și 2853 cm^{-1} corespund vibrațiilor $\nu(\text{C-H})$ din lanțurile alifactice, în timp ce absorbțiile slabe de la 2745 și 2642 cm^{-1} indică posibile interacțiuni intermoleculare. Sistemul carbonilic este marcat de două benzi intense la 1819 și 1693 cm^{-1} , caracteristice vibrațiilor $\nu(\text{C=O})$ din nucleul orotic. În regiunea 1700-1300 cm^{-1} , benzile de la 1615, 1526 și 1499 cm^{-1} corespund vibrațiilor asimetrice $\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$ și deformărilor $\delta(\text{N-H})$, iar benzile de la 1464 și 1421 cm^{-1} reflectă vibrațiile simetrice $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$ și deformările $\delta(\text{C-H})$. Partea finală a spectrului, sub 1200 cm^{-1} , cuprinde multiple benzi în intervalul 1112-662 cm^{-1} , atribuite vibrațiilor de schelet și oscilațiilor sistemului aromatic, modificate de prezența ionului de potasiu. Acest model spectral oferă o amprentă moleculară unică, confirmând atât structura de bază, cât și interacțiunile specifice ale OrK (figura A3.1.c).

Spectrul IR al Spir prezintă benzi caracteristice grupelor funcționale specifice: benzile intense la 2949, 2893 și 2864 cm^{-1} corespund vibrațiilor $\nu(\text{C-H})$ ale scheletului steric, în timp ce regiunea carbonilică este marcată de trei absorbții distincte, la 1764 cm^{-1} (lactonă), 1689 cm^{-1} (tiolactonă) și 1672 cm^{-1} (carbonil steric). Sistemul de cicluri condensate se manifestă prin benzi la 1617, 1458 și 1436 cm^{-1} , iar grupele metil prin absorbție la 1377, 1343 și 1337 cm^{-1} . Structura lactonică este evidențiată de benzi intense între 1282 și 1220 cm^{-1} , atribuite vibrațiilor $\nu(\text{C-O})$, iar regiunea sub 1000 cm^{-1} , cu multiple benzi între 967 și 657 cm^{-1} , reflectă vibrațiile scheletului molecular rigid. Absența benzilor O-H/N-H și prezența simultană a celor trei tipuri de carbonili constituie semnătura moleculară specifică Spir (figura A3.1.d).

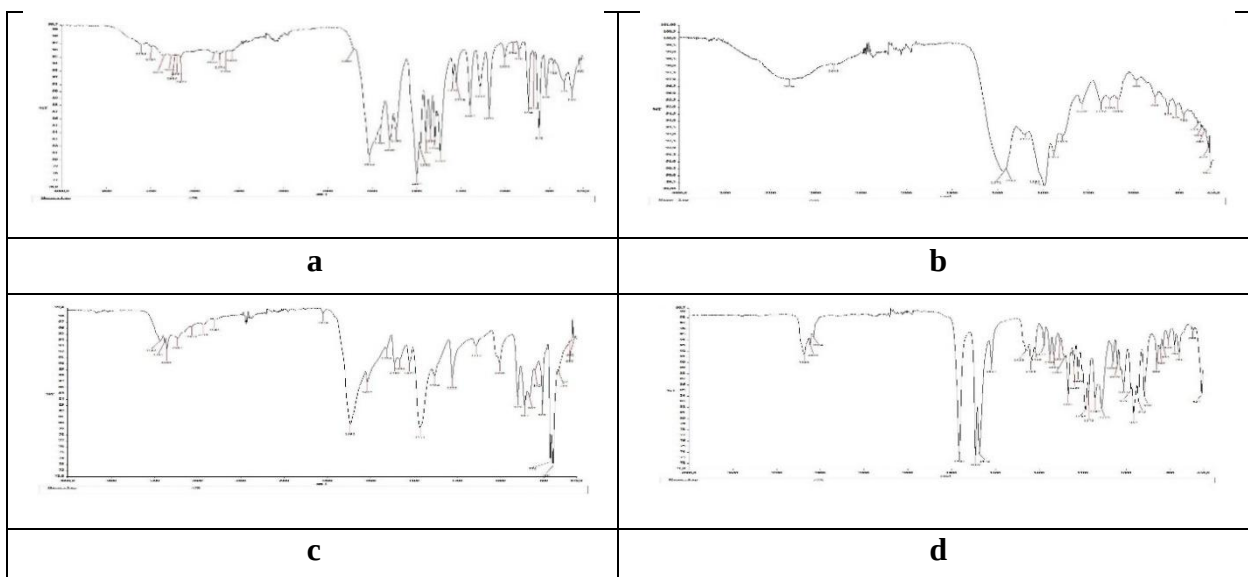


Figura A3.1. Spectrele FTIR ale AspK (a), AspMg(b), OrK(c) și Spir (d)

Anexa 3.2. Analiza spectrală a Ex individuali

Spectrul FTIR al dextrinei prezintă benzile caracteristice carbohidraților: $\nu(\text{O-H})$ la 3290 cm^{-1} , $\nu(\text{C-H})$ la 2901 cm^{-1} , banda la 1635 cm^{-1} asociată apei legate, precum și vibrațiilor C-O-C la 1147 și 1015 cm^{-1} , confirmând structura poliglucidică. În amestecul mecanic dextrină-AspK, se observă doar deplasări minore ale benzilor, indicând interacțiuni fizice slabe. Pentru amestecul mecanic dextrină-AspMg dispar benzile la 3034 , 2643 , 1570 și 1561 cm^{-1} , sugerând interacțiuni intermoleculare mai pronunțate. În amestecurile mecanice dextrină-OrK și dextrină-Spir dispar benzile dextrinei la 3290 și 1021 cm^{-1} , ceea ce indică implicarea grupărilor O-H și C-O în legături de hidrogen. De aceea, interacțiunile sunt predominant fizice, însă mai evidente în combinațiile cu AspMg, OrK și Spir comparativ cu AspK.

Spectrul FTIR al **zaharinei** ($\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3\text{S}$) prezintă benzile caracteristice: $\nu(\text{N-H})$ la $\sim 3092\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C=O})$ la 1716 cm^{-1} , benzile aromatice $\nu(\text{C=C})$ la 1592 și 1458 cm^{-1} și vibrațiile grupării sulfonamidice în regiunile $1256\text{--}1418$ și $1159\text{--}1203\text{ cm}^{-1}$, confirmând structura campusului. În amestecul mecanic zaharină-AspK dispar benzile din regiunea $3296\text{--}2980\text{ cm}^{-1}$ și apare una la 2964 cm^{-1} , indicând interacțiuni la nivelul grupărilor N-H/C-H. În amestecul mecanic cu AspMg dispare banda la 3034 cm^{-1} , sugerând implicarea vibrațiilor N-H sau aromatice în interacțiuni intermoleculare. Pentru amestecul mecanic zaharină-OrK dispar benzile la 3290 și 1716 cm^{-1} , ceea ce indică interacțiuni mai pronunțate la nivelul grupărilor carbonil. În amestecul mecanic zaharină-Spir, lipsesc benzile la 3093 și 3079 cm^{-1} , sugerând modificări în regiunea vibrațiilor aromatice C-H. Aceste modificări indică interacțiuni intermoleculare pronunțate, care pot implica grupările carbonil, N-H și nucleul aromatic al zaharinei. Intensitatea și natura acestor schimbări sugerează o posibilă incompatibilitate chimică sau un risc de instabilitate în cadrul formulării combinate. În consecință, pentru a asigura stabilitatea și siguranța produsului medicamentos, se recomandă eliminarea zaharinei din compoziția finală.

Manitolul ($\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$), poliol utilizat ca excipient, prezintă în spectrul FTIR banda largă O-H la $\sim 3279\text{ cm}^{-1}$ și benzile C-O/C-OH la 1281 , 1078 , 1044 și 1018 cm^{-1} . În amestecul AspK-manitol se observă deplasări semnificative ale benzilor O-H/N-H ($3286 \rightarrow 3279\text{ cm}^{-1}$ și $3292 \rightarrow 3230\text{ cm}^{-1}$), dispariția benzilor AspK din regiunea $2622\text{--}2463\text{ cm}^{-1}$ și apariția/reliefarea benzii la 1281 cm^{-1} , ceea ce confirmă interacțiuni intermoleculare pronunțate. Pentru AspMg-manitol dispar benzile la 3034 și 2643 cm^{-1} , însoțite de deplasări majore ale benzilor carboxilat,

sugerând interacțiuni de coordonare și reorganizare a rețelei de legături de hidrogen. În amestecul OrK-manitol dispare banda la 3085 cm^{-1} și apare una la 1672 cm^{-1} , concomitent cu ușoare deplasări ale carbonilului, indicând interacțiuni moderate fără reacții chimice noi. În toate amestecurile dispare banda caracteristică manitolului la 3279 cm^{-1} și scade intensitatea benzilor $1078\text{--}1018\text{ cm}^{-1}$, fapt ce confirmă implicarea grupărilor hidroxil în interacțiuni de tip legături de hidrogen.

Acidul citric ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$) este un acid organic tricarboxilic ceea ce reflectă structura sa polifuncțională și capacitatea de a forma complexe metalice. Benzile de la 1694 și 1742 cm^{-1} corespund vibrației $\text{C}=\text{O}$ din grupele carboxilice, iar cele de la 3493 și 3280 cm^{-1} sunt asociate vibrațiilor $-\text{OH}$. Stretching-ul C-H este observat la 2911 și 2562 cm^{-1} , iar banda de la 1426 cm^{-1} aparține grupării carboxilat (COO^-) în forma parțial ionizată. În toate amestecurile mecanice analizate, interacțiunea dintre acidul citric și SA este evidențiată prin modificări în regiunile caracteristice vibrațiilor O-H și $\text{C}=\text{O}$, sugerând formarea de legături de hidrogen și interacțiuni intermoleculare. Dispariția benzilor caracteristice acidului citric la 3493 și 3280 cm^{-1} ($\text{v}(\text{O-H})$), precum și a benzii la 2911 cm^{-1} ($\text{v}(\text{C-H})$), confirmând implicarea directă a acestor grupări funcționale în procesul de interacțiune. Aceste modificări indică reorganizarea rețelei de legături de hidrogen în toate amestecurile mecanice, cu intensitate diferită în funcție de SA asociată.

Spectrul FTIR al nipaginei confirmă structura prin banda $\text{v}(\text{O-H})$ la $3281\text{--}3194\text{ cm}^{-1}$, $\text{v}(\text{C}=\text{O})$ ester la 1677 cm^{-1} și benzile aromatice la $1605\text{--}1512\text{ cm}^{-1}$, precum și vibrațiile $\text{v}(\text{C-O/C-O-C})$ la $1313\text{--}1162\text{ cm}^{-1}$. În amestecul mecanic nipagină-AspK se observă deplasări minore și dispar benzile la 2574 și 2520 cm^{-1} , cu apariția uneia la 1332 cm^{-1} , indicând interacțiuni fizice slabe. În amestecul mecanic cu AspMg dispar benzile la 2643 și 1561 cm^{-1} și apar la 2888 , 2807 și 887 cm^{-1} , sugerând variații ale mediului vibrațional. Pentru amestecul mecanic nipagină-OrK se evidențiază doar deplasări ușoare și benzi la 1278 și 849 cm^{-1} . În amestecul mecanic cu Spir apare o bandă la 3288 cm^{-1} , atribuită legăturilor de hidrogen intermoleculare. De aceea, modificările spectrale observate indică faptul că toate probele analizate reprezintă amestecuri mecanice, fără formarea unor noi compuși chimici.

Aromatizant de portocală este un amestec de compuși volatili naturali, având ca principal constituent limonenul, similar aromatizantului de lămâie. Deoarece compoziția chimică este practic identică, modificările observate în spectrele FTIR ale amestecurilor mecanice cu SA sunt compatibile cu cele înregistrate pentru aromatizantul de lămâie.

Fructoza ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$), monozaharid de tip cetohehexoză utilizat ca îndulcitor, prezintă în spectrul FTIR banda largă $\text{v}(\text{O-H})$ la $3520\text{--}3397\text{ cm}^{-1}$, caracteristică grupărilor hidroxil, banda $\text{v}(\text{C-H})$ alifatic la $\sim 2900\text{ cm}^{-1}$ și benzile de deformare C-H la $1469\text{--}1428\text{ cm}^{-1}$. Vibrațiile $\text{v}(\text{C-O})$ ale grupărilor alcoolice apar la 1076 , 1049 și 976 cm^{-1} , iar banda la 781 cm^{-1} corespunde deformării C-H în afara planului. Spectrul FTIR al amestecului mecanic AspK-fructoză evidențiază deplasările minore ale benzilor O-H , N-H și C-H , precum și apariția unei benzi slabe la 1774 cm^{-1} , indică interacțiuni intermoleculare slabe. Iar dispariția unor benzi ale aspartatului este atribuită suprapunerii spectrale. În amestecul mecanic AspMg-fructoză se mențin benzile principale la 2900 , 1265 și 1049 cm^{-1} , cu deplasări minore ale vibrațiilor O-H , C-H și COO^- . Dispariția benzilor la $2643\text{--}2463\text{ cm}^{-1}$ și 874 cm^{-1} , precum și prezența unei benzi slabe la 1774 cm^{-1} , sugerează interacțiuni fizice fără modificări structurale. Pentru amestecul mecanic OrK-fructoză se observă menținerea benzilor la 2900 , 1265 și 1693 cm^{-1} , cu ușoare deplasări ale benzilor O-H și C-H și dispariția unor semnale prin suprapunere, indicând compatibilitate fizico-chimică bună. În amestecul mecanic Spir-fructoză se păstrează benzile caracteristice la 2900 , 1265 și 1049 cm^{-1} , cu deplasări minore ale benzilor $\text{C}=\text{O}$ și O-H și apariția unei benzi slabe la 1980 cm^{-1} , atribuită reorganizării vibraționale.

Spectrul FTIR al lactozei evidențiază banda largă $\nu(\text{O-H})$ la $3600\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$, benzile $\nu(\text{C-H})$ la $2996\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$ și vibrațiile caracteristice carbohidraților în regiunea $1200\text{--}900\text{ cm}^{-1}$, confirmând structura dizaharidică. În amestecurile mecanice lactoză-AspK, lactoză-AspMg, lactoză-OrK și lactoză-Spir se observă menținerea benzilor caracteristice ale lactozei, cu deplasări minore ale vibrațiilor O-H și C-O și unele variații de intensitate, atribuite suprapunerii spectrale și interacțiunilor intermoleculare slabe.

Celuloza microcristalină (MCC) este un polimer natural de tip polizaharidic, alcătuit din unități de $\beta\text{-D-glucopiranoză}$ legate prin punți $\beta(1\rightarrow4)$, a cărei structură chimică este prezentată în figura A 3.2.a .

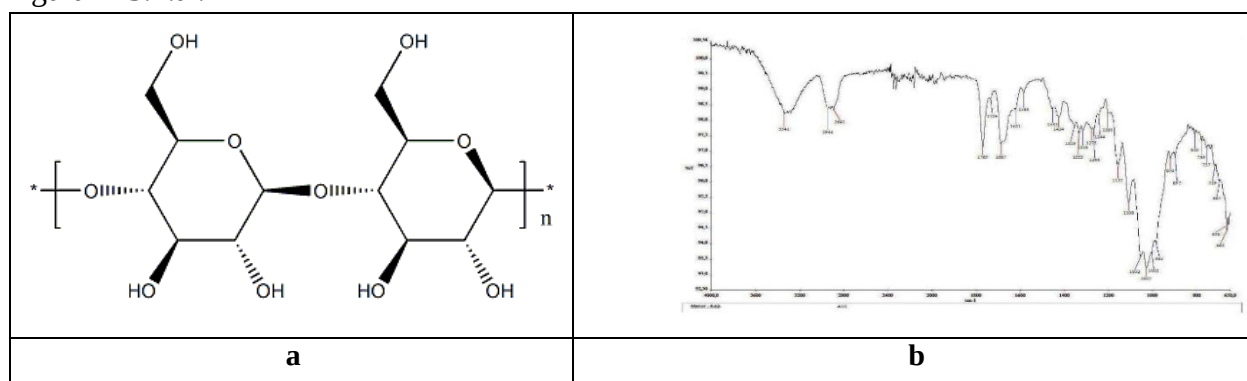


Figura A 3.2. Structura chimică (a) și spectrul FTIR (b) ale celulozei microcristaline
(sursa: ChemicalBook, 2026:

https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB4217972.htm)

Spectrul FTIR al MCC evidențiază benzile caracteristice celulozei: banda largă corespunzătoare vibrațiilor de întindere O-H în domeniul $3340\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ (3341 cm^{-1}), asociată rețelei de legături de hidrogen intra- și intermolecular; banda de întindere C-H la 2944 cm^{-1} ; vibrațiile asimetrice C-O-C ale legăturii glicozidice la 1157 cm^{-1} și vibrațiile C-O la 1027 cm^{-1} . Picul caracteristic din jur de 898 cm^{-1} este atribuit legăturii β -glicozidice și confirmă configurația β a unităților glucopiranozice (structura piranosică). În regiunea 1687 cm^{-1} se observă banda corespunzătoare vibrațiilor H-O-H ale apei absorbite, specifică naturii higroscopice a MCC. Absența unei benzi intense în jur de 1769 cm^{-1} (specifică grupărilor carbonil libere) confirmă lipsa funcționalizărilor oxidative semnificative ale polizaharidului. În ansamblu, aceste semnale spectrale confirmă structura polizaharidică, organizarea piranosică și gradul de cristalinitate al MCC, în concordanță cu datele din literatură (fig.A3.2.b).

Spectrul FTIR al StearMg ($2955\text{--}2849\text{ cm}^{-1}$) pentru $\nu(\text{C-H})$, $1466\text{--}1453\text{ cm}^{-1}$ pentru $\delta(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$, ≈ 1570 pentru $\nu_{\text{asim}} \text{COO}^-$ și $\approx 1415\text{ cm}^{-1}$ pentru $\nu_{\text{sim}} \text{COO}^-$ și 720 cm^{-1} pentru balansare $\rho(\text{-CH}_2\text{-})$ confirm structura tipică a sărurilor acizilor grași. În amestecurile binare, StearMg cu AspK și AspMg se păstrează benzile caracteristice și apar doar deplasări minore, iar amestecurile binare StearMg-AspK și StearMg-AspMg unele benzi nu apar clar (3286 , 3192 , $3010\text{--}2917$, $2622\text{--}2463$ și 1612 cm^{-1}) din cauza suprapunerii semnalelor. Pentru combinațiile StearMg cu OrK și Spir se observă benzi noi, slab intense (1767 , 1048 , 1016 cm^{-1} , respectiv 1734 și 1027 cm^{-1}) și mici deplasări, atribuite interacțiunilor fizice slabe fără reacții chimice. *Pe baza acestor rezultate, în formularea finală, StearMg a fost substituit cu acid stearic.*

Acidul stearic este un acid gras saturat, cu formula moleculară $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$, format dintr-un lanț hidrocarbonat liniar cu 18 atomi de carbon și o grupare funcțională carboxil (figura A 3.3.a). Spectrul FTIR al **acidului stearic** evidențiază benzile caracteristice acizilor carboxilici alifatici cu lanț lung: banda largă O-H în domeniul $3300\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$, benzile de întindere C-H la aproximativ 2915 și 2848 cm^{-1} , banda intensă C=O în jur de 1700 cm^{-1} , precum și vibrațiile C-O și deformările

CH₂ în regiunea 1465-720 cm⁻¹. Aceste semnale confirmă identitatea și integritatea structurală a acidului stearic (figura A 3.3.b).

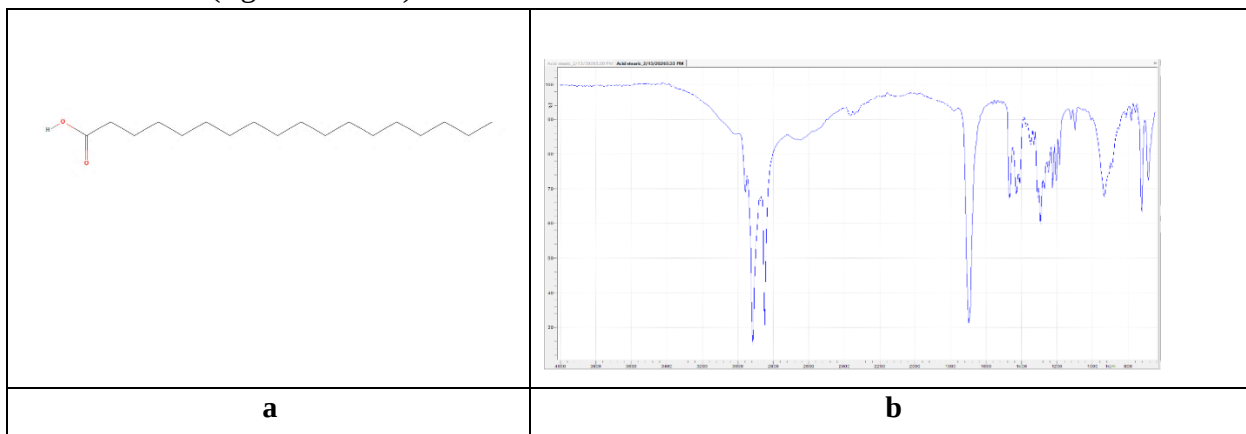


Figura A 3.3. Structura chimică (a) și spectrul FTIR (b) ale acidului stearic

Sursa: Stearic Acid | C18H36O2 | CID 5281 - PubChem

Aromatizantul de lămâie este un amestec de compuși volatili naturali, predominant limonen (figura A 3.4.a), utilizată în industria farmaceutică și alimentară pentru gust și miros. Spectrul FTIR prezintă benzile specifice hidrocarburilor terpenice, în special vibrațiile C=C și stretching-ul C-H ale grupărilor metil și metilen, caracteristice structurii nesaturate și volatile (figura A 3.4.b).

Aromatizantul de lămâie este un amestec complex de compuși volatili naturali, dintre care principalul este limonenul, în spectrul FTIR a cărui benzi caracteristice sunt la 3295, 2923, 1677, 1376, 1015 și 996 cm⁻¹, atribuite vibrațiilor specifice grupărilor funcționale ale hidrocarburilor terpenice. Banda la 1677 cm⁻¹ confirmă în structura chimică a limonenului prezența legăturilor duble C=C din ciclu, iar semnalele la 2923 și 1376 cm⁻¹ sunt asociate vibrațiilor C-H ale grupărilor metil și metilen, evidențiind structura sa nesaturată și volatilă (figura A 3.4.b).

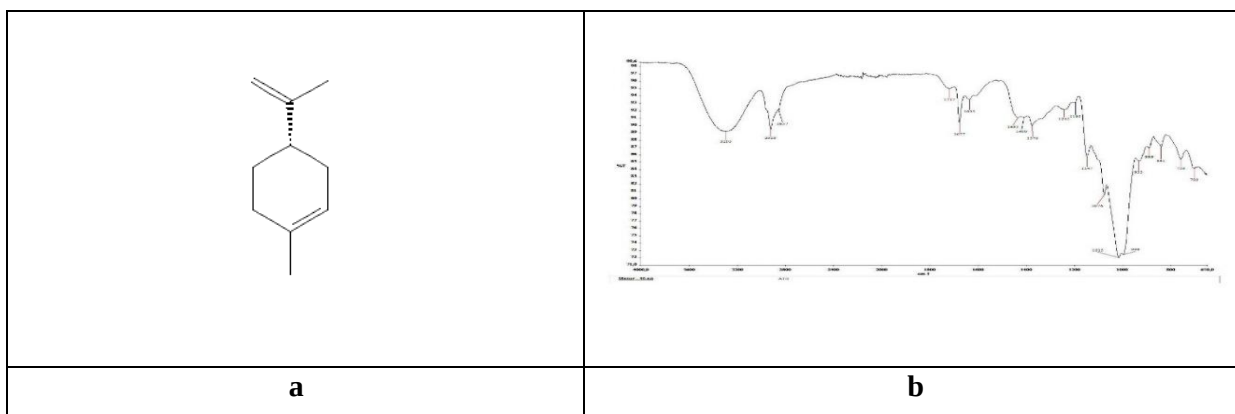


Figura A3. 4. Structura chimică (a) și spectrul FTIR (b) ale aromatizantului de lămâie (lemonen)

Sursa: Limonene, (-)- | C10H16 | CID 439250 - PubChem

Anexa 4. Termogramele DSC ale SA individuale, Ex individuali și amestecurilor mecanice binare

Anexa 4.1 Analiza termică a SA individuale

Studiul realizat a demonstrat că, **aspartatul de potasiu** prezintă două tranziții endoterme caracteristice, dintre care cea mai importantă are loc la 164 °C ($\Delta H = 159,2$ J/g), asociată formării acidului poliaspartic, urmată de conversia în polisuccinimidă și de degradarea la temperaturi ce depășesc 280 °C, ceea ce indică o stabilitate termică bună (figura A.4.1.a); **aspartatul de magneziu** prezintă un comportament similar, însă cu un proces de deshidratare inițial și cu debutul degradării la temperaturi mai reduse (≈ 260 °C), sugerând o stabilitate termică mai scăzută față de AspK (figura A.4.1.b). **Orotatul de potasiu** se deosebește printr-un interval de topire deosebit de ridicat (peste 420 °C) și larg, ceea ce indică o structură cristalină complexă și o stabilitate termică superioară tuturor celorlalte substanțe evaluate (figura A.4.1.c). În schimb, **spironolactona** prezintă un vârf endoterm pronunțat (≈ 229 °C), urmat de o degradare continuă, reflectând o stabilitate termică moderată, caracteristică compușilor organici sensibili la temperaturi (figura A.4.1.d).

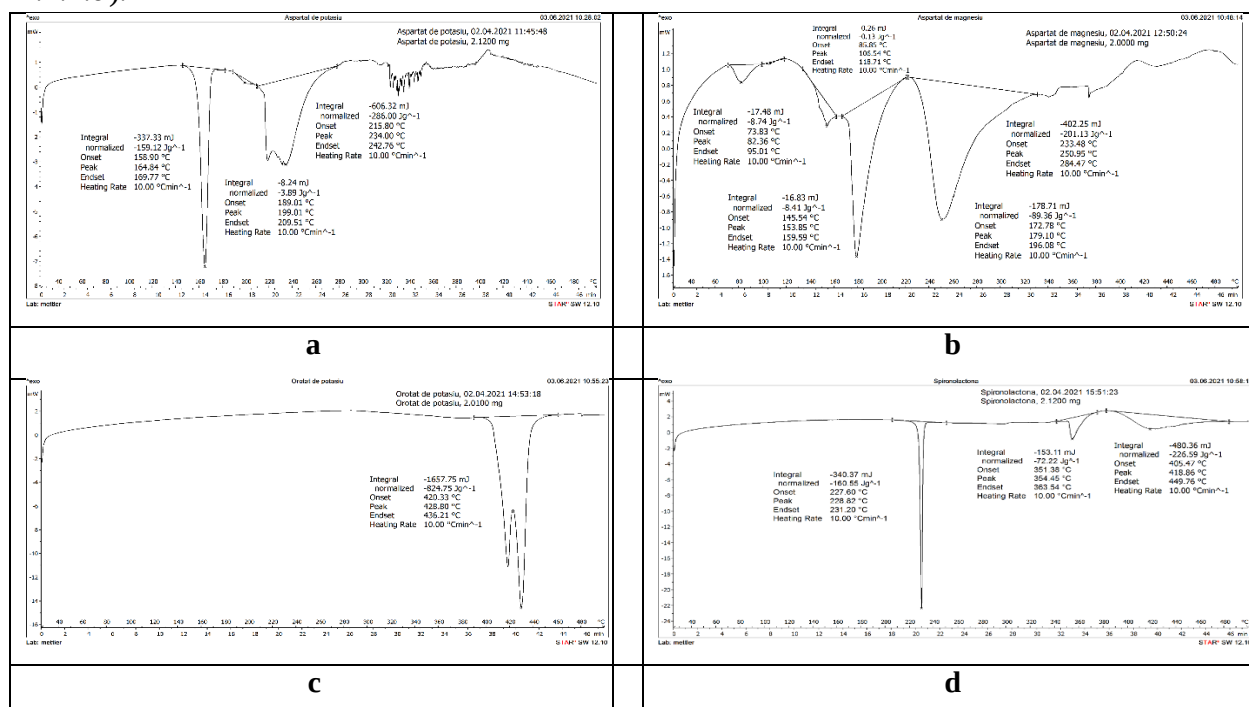


Figura A4.1. Termogramele DSC ale aspartatului de potasiu (a), aspartatului de magneziu (b), orotatului de potasiu (c) și spironolactonei (d)

Anexa 4.2 Analiza termică a Ex individuali

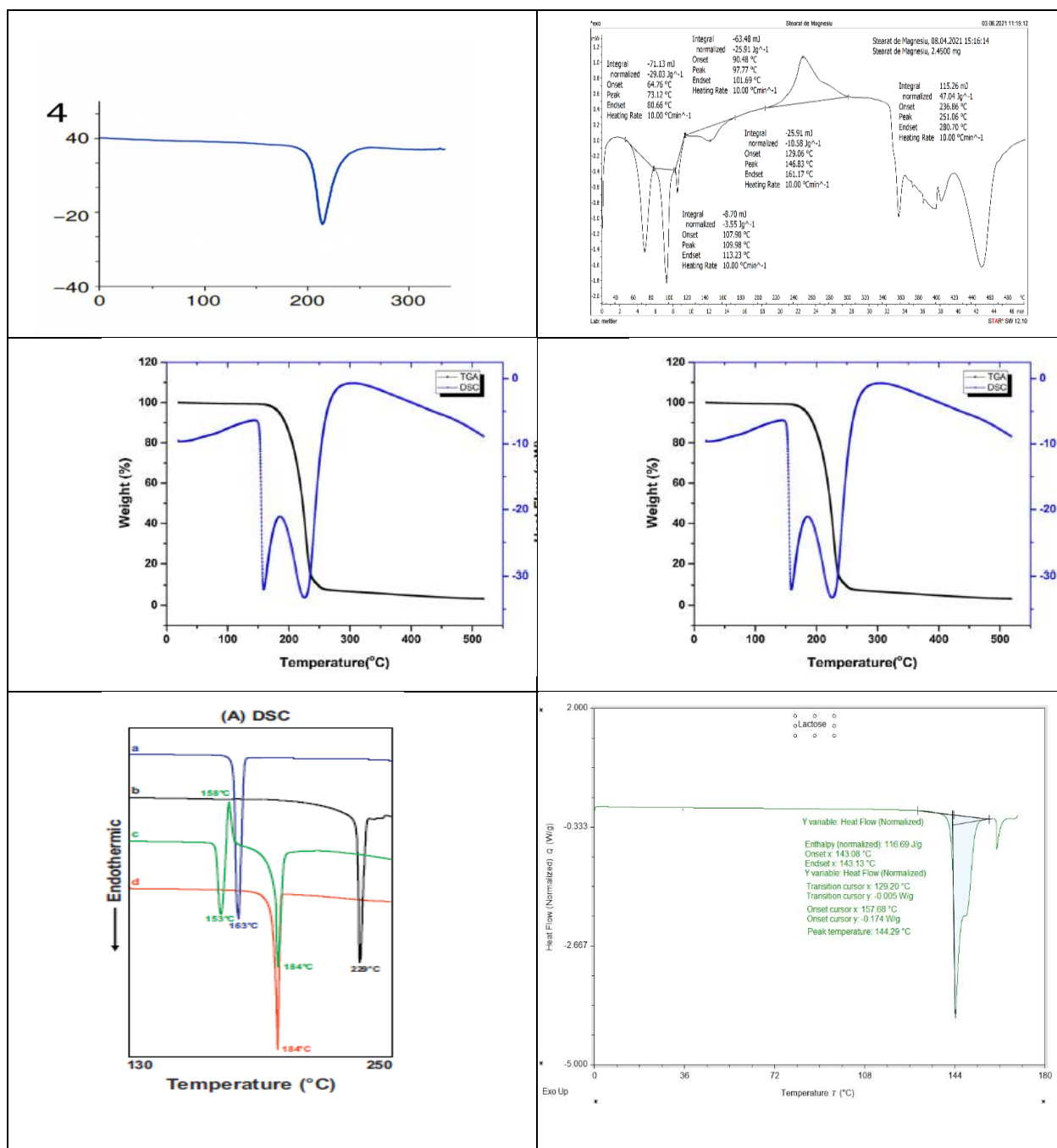


Figura A4.2. Termogramele DSC ale excipienților: celuloza microcristalină (a), stearatul de magneziu (b), acidul citric (c), manitolul (d), zaharina (e) și lactoza (f).

Anexa 4.3 Termogramele DSC ale amestecurilor binare mecanice SA-Ex (1:1, m/m)

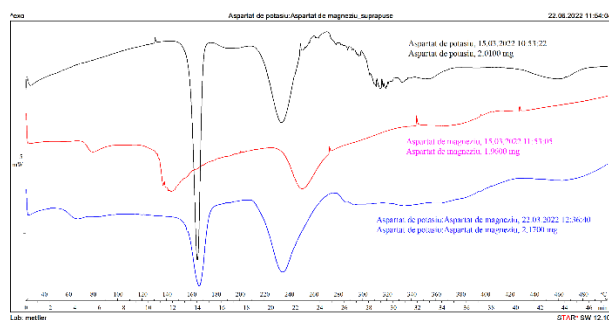


Figura A4.3.1. Termogramele DSC ale aspartatului de potasiu, aspartatului de magneziu și amestecului binar 1:1 (m/m) AspK/AspMg

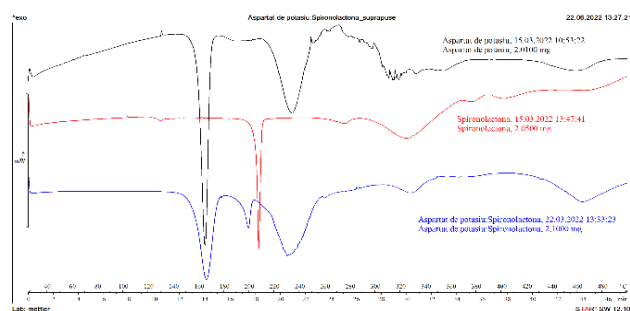


Figura A4.3.2. Termogramele DSC ale aspartatului de potasiu, spironolactonei și amestecului binar 1:1 (m/m) AspK/spironolactonă

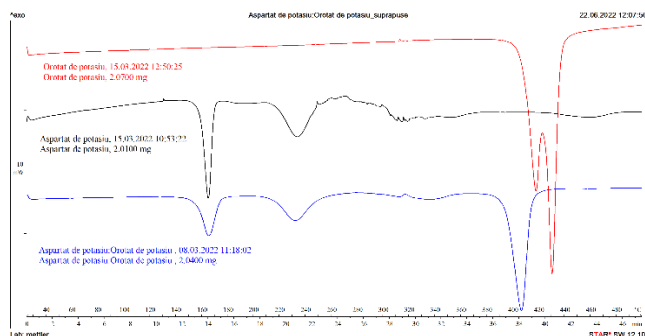


Figura A4.3.3. Termogramele DSC ale aspartatului de potasiu, orotatului de potasiu și amestecului binar 1:1 (m/m) AspK/OrK

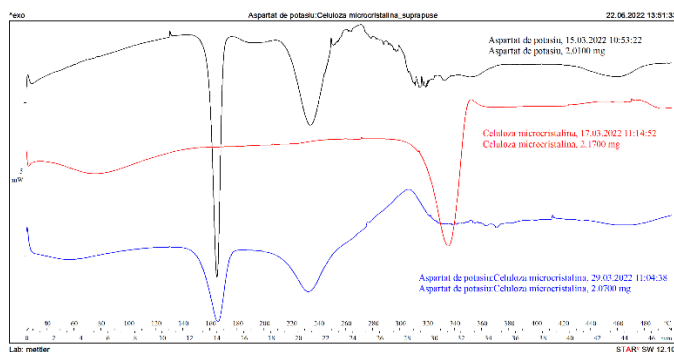


Figura A4.3.4. Termogramele DSC ale aspartatului de potasiu, celulozei microcristaline și amestecului binar 1:1 (m/m) AspK/MCC

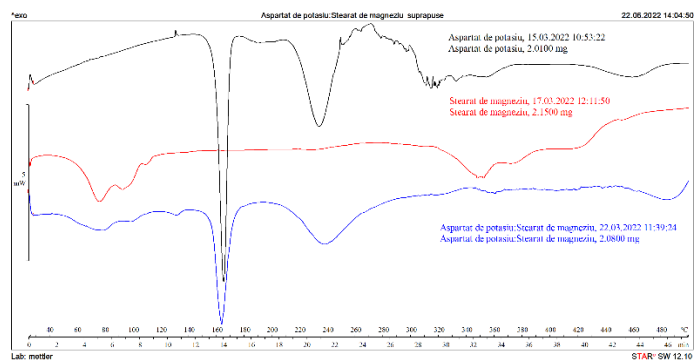


Figura A4.3.5. Termogramele DSC ale aspartatului de potasiu, stearatului de magneziu și amestecului binar 1:1 (m/m) AspK/MgStear

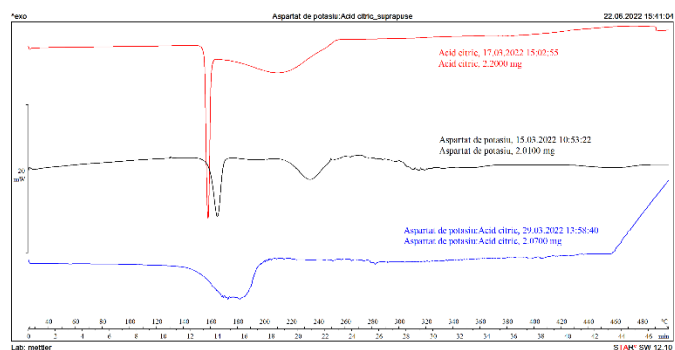


Figura A4.3.6. Termogramele DSC ale aspartatului de potasiu, acidului citric și amestecului binar 1:1 (m/m) AspK/acid citric

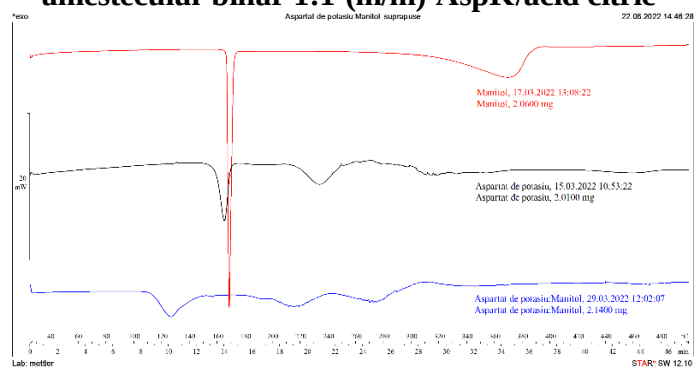


Figura A4.3.7. Termogramele DSC ale aspartatului de potasiu, manitolului și amestecului binar 1:1 (m/m) AspK/manitol

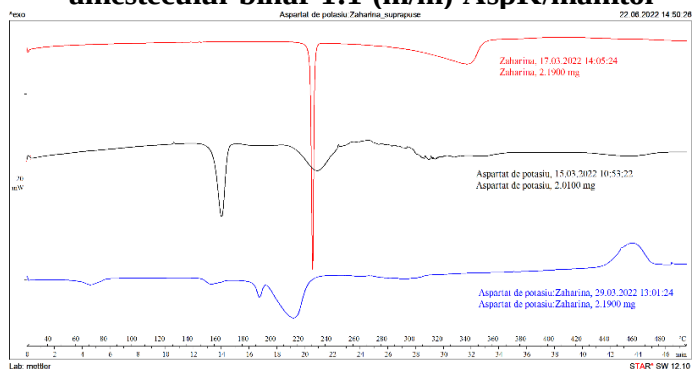


Figura A4.3.8. Termogramele DSC ale aspartatului de potasiu, zaharinei și amestecului binar 1:1 (m/m) AspK/zaharină

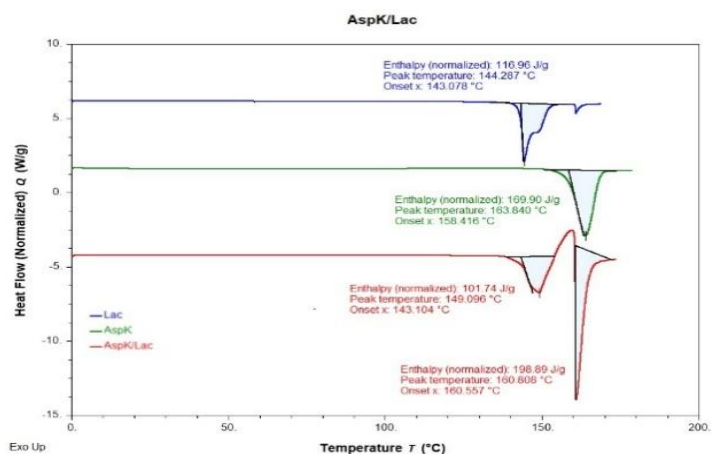


Figura A4.3.9. Termogramele DSC ale aspartatului de potasiu, lactozei și amestecului binar 1:1 (m/m) AspK/lactoză

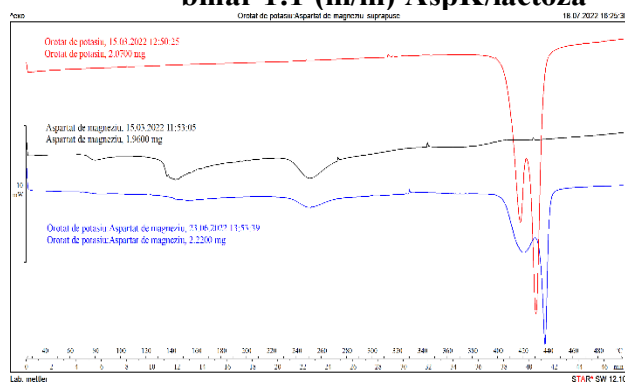


Figura A4.3.10. Termogramele DSC ale aspartatului de magneziu, orotatului de potasiu și amestecului binar 1:1 (m/m) AspMg/OrK

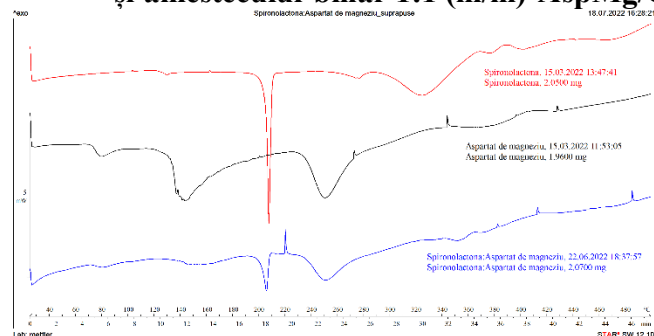


Figura A4.3.11. Termogramele DSC ale aspartatului de magneziu, spironolactonei și amestecului binar 1:1 (m/m) AspMg/spironolactonă

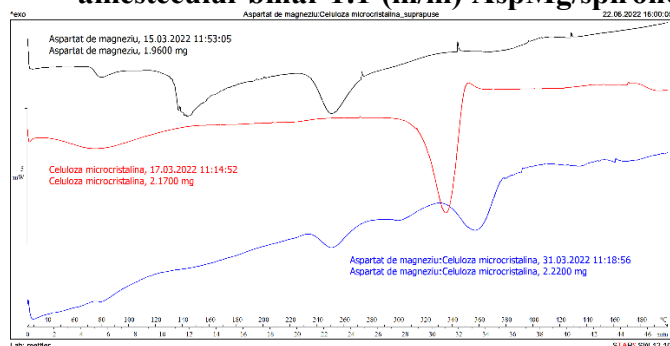


Figura A4.3.12. Termogramele DSC ale aspartatului de magneziu, celulozei microcristaline și amestecului binar 1:1 (m/m) AspMg/MCC

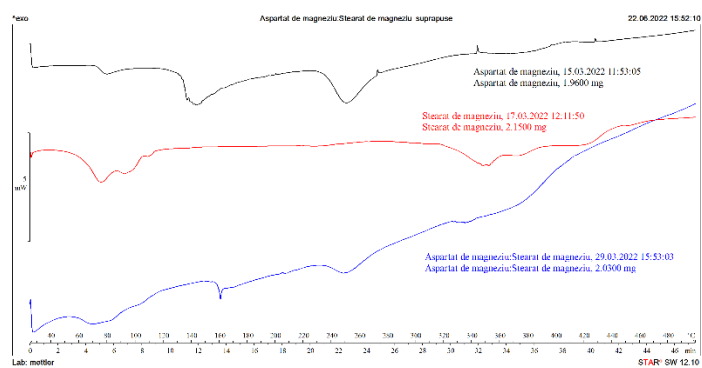


Figura A4.3.13. Termogramele DSC ale aspartatului de magneziu, stearatului de magneziu și amestecului binar 1:1 (m/m) AspMg/MgStear

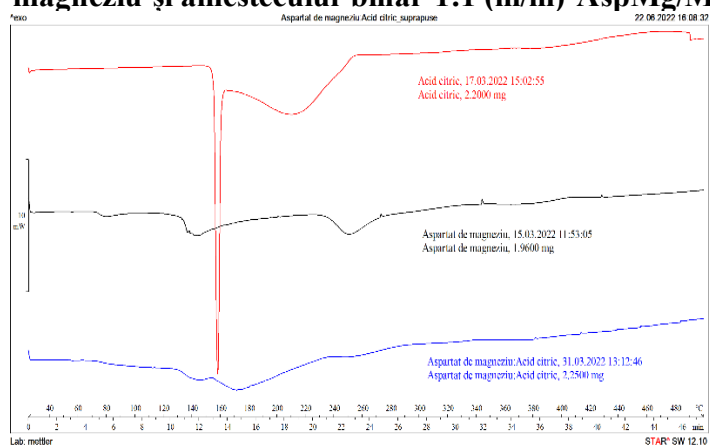


Figura A4.3.14. Termogramele DSC ale aspartatului de magneziu, acidului citric și amestecului binar 1:1 (m/m) AspMg/acid citric

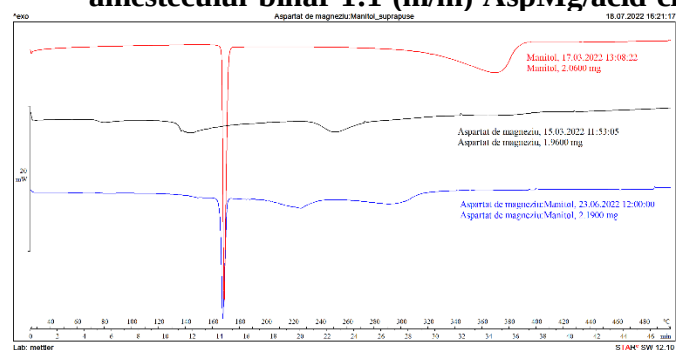


Figura A4.3.15. Termogramele DSC ale aspartatului de magneziu, manitolului și amestecului binar 1:1 (m/m) AspMg/manitol

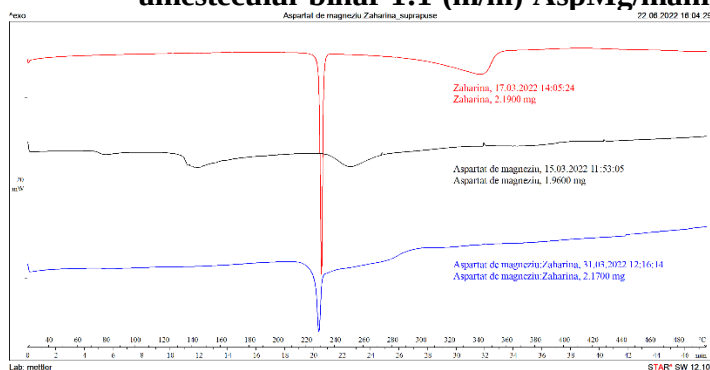


Figura A4.3.16. Termogramele DSC ale aspartatului de magneziu, zaharinei și amestecului binar 1:1 (m/m) AspMg/zaharină

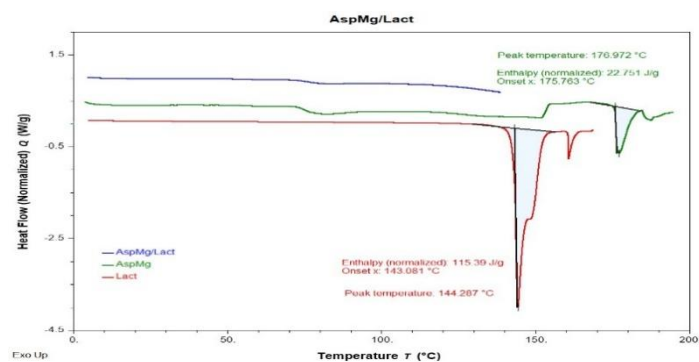


Figura A4.3.17. Termogramele DSC ale aspartatului de magneziu, lactozei și amestecului binar 1:1 (m/m) AspMg/lactoză

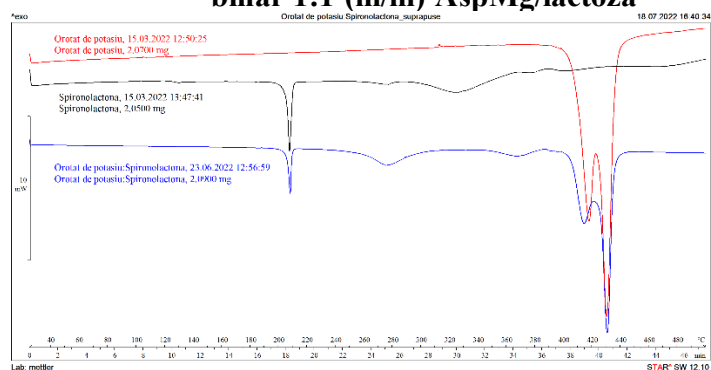


Figura A4.3.18. Termogramele DSC ale orotatului de potasiu, spironolactonei și amestecului binar 1:1 (m/m) OrK/spironolactonă

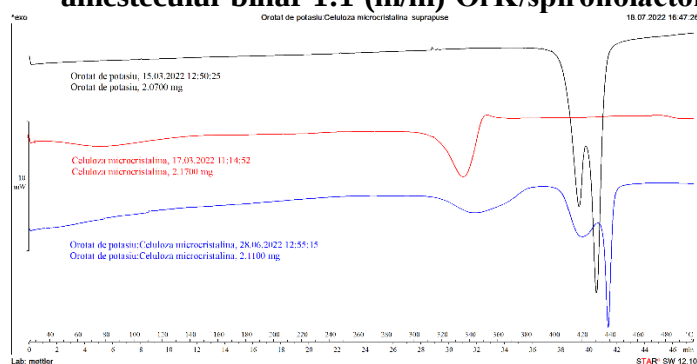


Figura A4.3.19. Termogramele DSC ale orotatului de potasiu, celulozei microcristaline și amestecului binar 1:1 (m/m) OrK/MCC

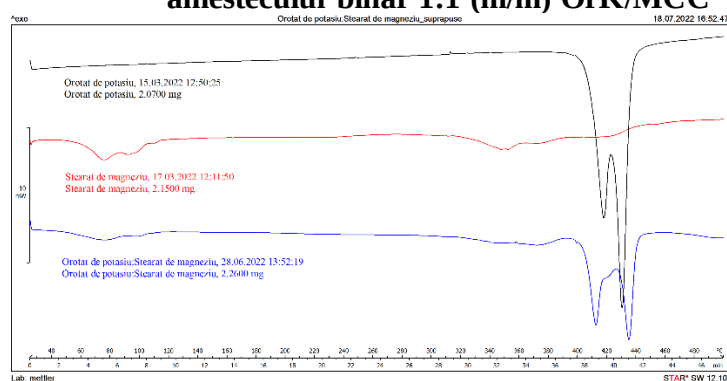


Figura A4.3.20. Termogramele DSC ale orotatului de potasiu, stearatului de magneziu și amestecului binar 1:1 (m/m) OrK/MgStear

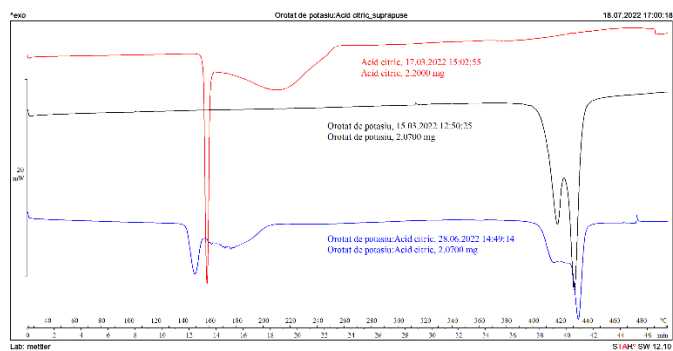


Figura A4.3.21. Termogramele DSC ale orotatului de potasiu, acidului citric și amestecului binar 1:1 (m/m) OrK/acid citric

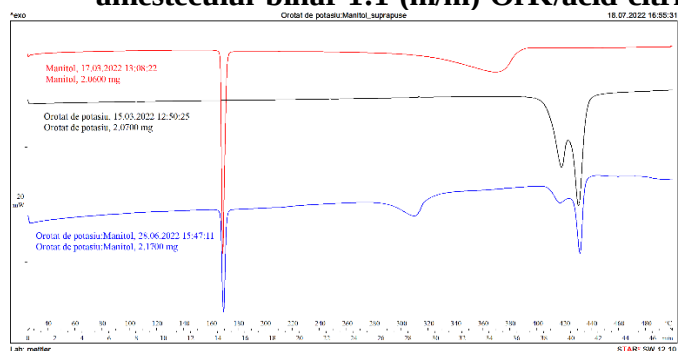


Figura A4.3.22. Termogramele DSC ale orotatului de potasiu, manitolului și amestecului binar 1:1 (m/m) OrK/manitol

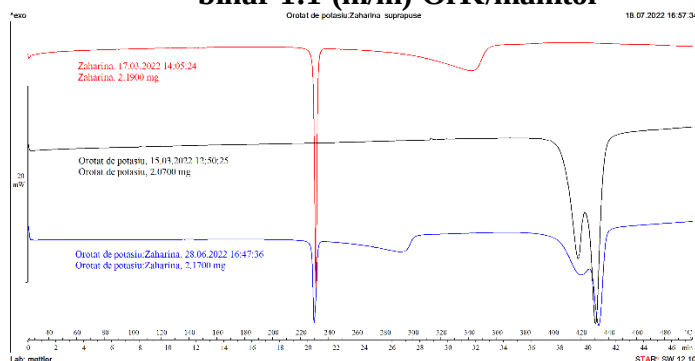


Figura A4.3.23. Termogramele DSC ale orotatului de potasiu, zaharinei și amestecului binar 1:1 (m/m) OrK/zaharină

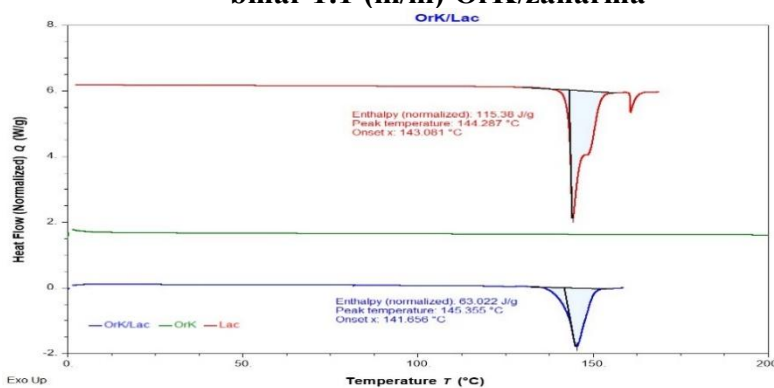


Figura A4.3.24. Termogramele DSC ale orotatului de potasiu, lactozei și amestecului binar 1:1 (m/m) OrK/lactoză

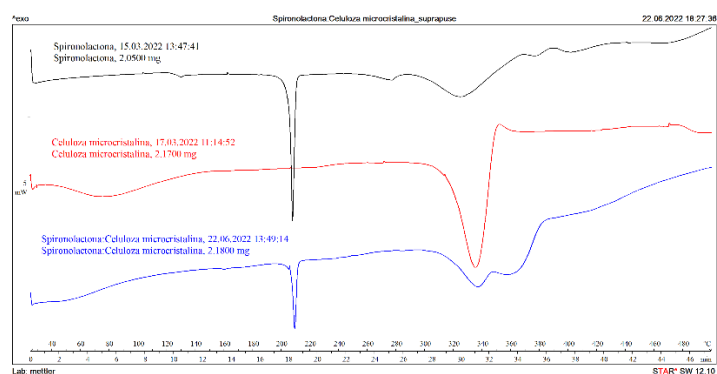


Figura A4.3.25. Termogramele DSC ale spironolactonei, celulozei microcristaline și amestecului binar 1:1 (m/m) Spir/MCC

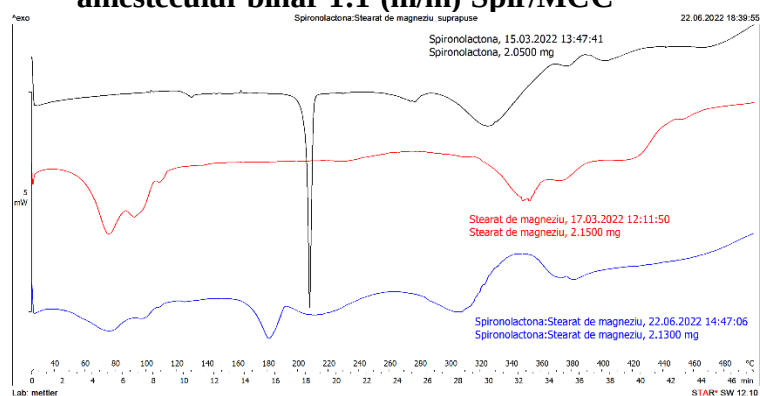


Figura A4.3.26. Termogramele DSC ale spironolactonei, stearatului de magneziu și amestecului binar 1:1 (m/m) Spir/MgStear

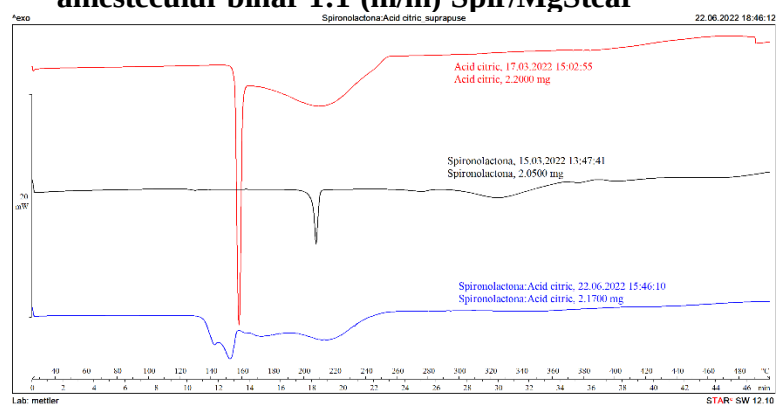


Figura A4.3.27. Termogramele DSC ale spironolactonei, acidului citric și amestecului binar 1:1 (m/m) spironolactonă/acid citric

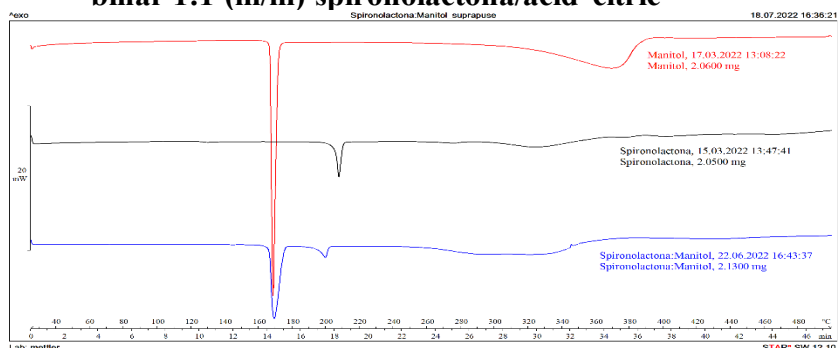


Figura A4.3.28. Termogramele DSC ale spironolactonei, manitolului și amestecului binar 1:1 (m/m) Spir/manitol

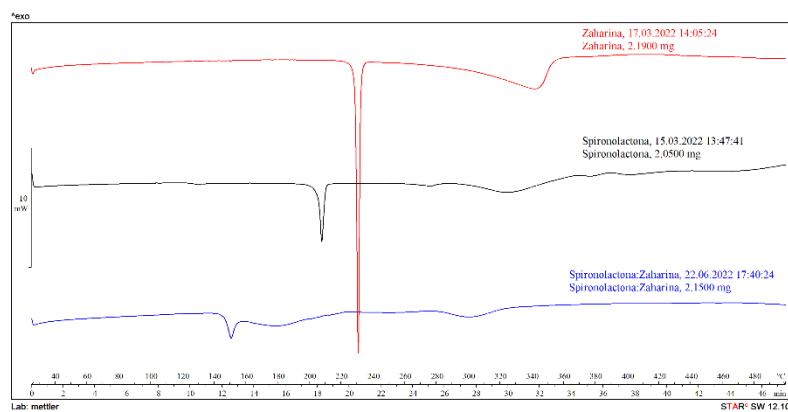


Figura A4.3.29. Termogramele DSC ale spironolactonei, zaharinei și amestecului binar 1:1 (m/m) Spir/zaharină

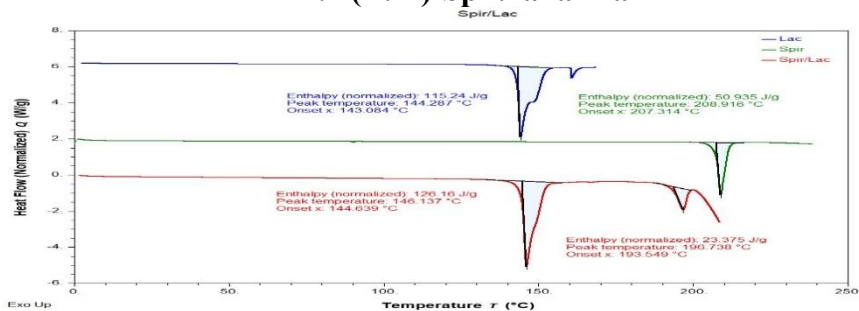


Figura A4.3.30. Termogramele DSC ale spironolactonei, lactozei și amestecului binar 1:1 (m/m) Spir/lactoză

Figura A4.3. Termogramele DSC ale SA cu Ex în amestecurile binare (1:1, m/m)

Anexa 4.4 Termogramele DSC

Tabelul A4.4. Datele termoanalitice obținute prin analiza DSC pentru SA și amestecuri

Substanța	Domeniul de topire (°C)	Topire (°C)	Entalpia de topire J/g
Aspartat de potasiu	158-169	164	159
	215-242	234	286
Aspartat de magneziu	172-196	179	89
	233-284	234	201
Orotat de potasiu	420-436	428	124
Spironolactona	227-231	228	824
Celuloză microcristalină	28-118	79	196
	306-364	336	562
Stearat de magneziu	65-81	73	29
	90-101	98	26
	107-113	110	4
	129-161	146	10
	236-280	251	47
Acid citric	162-230	153	17
Manitol	158-172	167	228
Zaharina	220-235	229	56
Lactoza	130-157	144	117
AspK/Aspartat de magneziu	156-174	167	103
	216-234	234	210
AspK/Orotat de potasiu	218-271	256	54
AspK/Spironolactona	156-174	167	22
	218-252	169	150
	214-261	236	392
AspMg /Orotat de potasiu	141-177	153	19
	234-269	250	49
AspMg /Spironolactona	140-158	150	23
	235-320	252	92
OrK/Spironolactona	407-420	414	65
	426-435	430	164
Aspartat de potasiu	159-170	165	160
	217-274	233	153
AspK/Aspartat de magneziu	156-174	167	103
	216-234	234	210
AspK/Spironolactona	156-174	167	22
	218-252	169	150
	214-261	236	392
AspK/Orotat de potasiu	218-271	256	54
	214-296	265	130
AspK/Celuloză microcristalină	209-280	253	269
	156-170	163	106
AspK/Stearat de magneziu	214-260	237	106
	153-194	187	521
AspK/Acid citric	-	-	-
AspK/Manitol	205-219	216	79
AspK/Zaharină	151-169	157	147
	198-227	217	195

Substanța	Domeniul de topire (°C)	Topire (°C)	Entalpia de topire J/g
AspK/Lactoza	132-158	149	101
	153-185	161	199
<i>Aspartat de magneziu (AspMg)</i>	133-147	143	180
	236-272	250	53
AspMg /Aspartat de potasiu	156-174	167	104
	216-234	234	210
AspMg /Orotat de potasiu	141-177	153	19
	234-269	250	49
AspMg /Spironolactona	140-158	150	23
	235-320	252	92
AspMg /Celuloză microcristalină	290-317	302	14
AspMg /Stearat de magneziu	159-204	161	17
	234-252	251	63
AspMg /Acid citric	132-151	143	15
	239-260	256	17
AspMg /Manitol	258-311	295	114
AspMg /Zaharină	246-293	275	31
AspMg /Lactoza	-	-	-
<i>Orotat de potasiu (OrK)</i>	425-435	429	270
OrK/Aspartat de potasiu	395-414	406	364
OrK/Aspartat de magneziu	407-429	418	83
	433-441	437	115
OrK/Spironolactona	407-420	414	65
	426-435	430	164
OrK/Celuloză microcristalină	435-442	438	91
	407-431	420	121
OrK/Stearat de magneziu	406-417	412	116
	429-440	434	109
OrK/Acid citric	408-419	413	27
	428-438	433	128
OrK/Manitol	410-423	416	33
	427-435	431	153
OrK/Zaharină	410-423	416	33
	427-435	431	153
OrK/Lactoza	144-202	145	63
<i>Spironolactona</i>	205-210	207	51
Spir/Aspartat de potasiu	194-202	200	18
Spir/Aspartat de magneziu	202-208	206	17
Spir/Orotat de potasiu	205-209	208	25
Spir/Celuloză microcristalină	206-241	209	20
Spir/Stearat de magneziu	170-191	181	29
Spir/Acid citric	-	-	-
Spir/Manitol	195-201	199	22
Spir/Zaharină	160-210	180	56
Spir/Lactoza	141-152	146	126
	191-204	196	23

Anexa 5. Evaluarea parametrilor tehnologici ai formulărilor experimentale F (amestecuri de Ex) și M (amestecuri de Ex cu SA)

Tabelul A 5.1. Valorile medii ale parametrilor tehnologici ai modelelor F (amestecuri de Ex) și M (amestecuri cu SA)

Parametri tehn. Modele	m	V0	V1	Da, g/mL	Dc, g/mL	IC, %	IH	α ex	t'', g/s	t'', 100g
F1	31.25	54	35	0.58	0.89	35.22	1.54	43	1.22	82.15
F2	34.17	60	45	0.57	0.76	25.36	1.34	42	1.62	61.69
F3	24.81	47	35	0.53	0.71	25.50	1.34	36	1.39	71.79
F4	34.49	53	37	0.65	0.93	30.10	1.43	45	3.07	32.56
F5	24.68	57	45	0.43	0.55	21.02	1.27	36	1.41	70.97
F6	28.24	50	33	0.56	0.86	33.97	1.51	45	1.53	65.33
F7	25.00	47	31	0.53	0.81	34.17	1.52	42	1.54	65.04
F8	24.87	52	35	0.48	0.71	32.73	1.49	43	2.17	46.33
F9	25.79	48	30	0.54	0.86	37.49	1.60	43	1.80	55.59
F10	27.62	50	34	0.55	0.81	32.12	1.47	42	2.92	34.26
F11	21.87	45	30	0.49	0.73	33.30	1.50	36	3.09	32.44
F12	27.62	52	31	0.53	0.89	40.39	1.68	45	3.10	32.32
F13	18.23	45	34	0.40	0.53	24.35	1.32	36	5.34	18.77
F14	24.96	40	29	0.62	0.86	27.44	1.38	42	2.79	35.88
F15	24.84	38	29	0.65	0.86	23.67	1.31	42	2.91	34.74
F16	25.06	42	33	0.60	0.76	21.34	1.27	42	4.54	22.08
F17	24.73	41	33	0.60	0.75	19.45	1.24	42	7.06	14.30
M1	27.33	46	30	0.59	0.91	34.74	1.53	46	1.64	61.06
M2	24.80	45	30	0.55	0.82	32.97	1.49	44	3.09	32.53
M3	24.93	42	31	0.59	0.80	26.14	1.35	40	2.83	35.46
M4	25.03	39	26	0.64	0.96	33.29	1.50	44	2.31	43.50
M5	24.93	48	39	0.52	0.64	18.70	1.23	34	5.51	18.33
M6	24.86	40	27	0.62	0.92	32.77	1.49	43	1.00	99.72
M7	24.93	42	29	0.59	0.86	30.91	1.45	42	1.09	91.63
M8	24.93	42	31	0.59	0.80	26.14	1.35	42	1.10	91.12
M13	25.08	39	30	0.64	0.83	23.03	1.30	34	6.53	15.55
M14	24.98	42	30	0.59	0.83	28.52	1.40	41	3.00	33.32
M16	24.99	42	34	0.59	0.73	19.00	1.23	32	5.21	19.34
M17	24.97	47	38	0.53	0.66	19.10	1.24	36	4.22	23.83

Tabelul A5.2. Compoziția și proporțiile substanțelor auxiliare în modelele formulate fără SA (F) și SA (M)

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
API	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
MCC	10,0%	25,0%	50,0%	0,0%	90,0%	10,0%	25,0%	50,0%
Lactoza	80,0%	65,0%	40,0%	90,0%	0,0%	90,0%	75,0%	50,0%
Saccharina	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Aromă de lămâie	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
API	23,6%	23,6%	23,6%	23,6%	23,6%	23,6%	23,6%	23,6%
MCC	10,0%	25,0%	50,0%	0,0%	66,4%	10,0%	25,0%	50,0%
Lactoza	56,4%	41,4%	16,4%	66,4%	0,0%	66,4%	51,4%	26,4%
Saccharina	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Aromă de lămâie	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%

	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17
API	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
MCC	10,0%	25,0%	50,0%	0,0%	99,0%	10,0%	25,0%	50,0%	49,0%
Lactoza	89,0%	74,0%	49,0%	99,0%	0,0%	79,0%	59,0%	29,0%	0,0%
Ac Stearic	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
Fructoza	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%	15,0%	20,0%	50,0%
Aromă de lămâie	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17
API	23,6%	23,6%	23,6%	23,6%	23,6%	23,6%	23,6%	23,6%	23,6%
MCC	10,0%	25,0%	50,0%	0,0%	75,4%	10,0%	25,0%	50,0%	25,4%
Lactoza	65,4%	50,4%	25,4%	75,4%	0,0%	55,4%	35,4%	5,4%	0,0%
Ac Stearic	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
Fructoza	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%	15,0%	20,0%	50,0%
Aromă de lămâie	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%

Anexa 6. Datele structural-moleculare ale substanțelor medicamentoase

Tabelul A.6. Datele structural-moleculare ale SA

	Aspartat de potasiu hemihidrat	Aspartat de magneziu dihidrat	Orotat de potasiu	Spironolactona
Formula Bruto	$C_4H_6KNO_4 \cdot 1/2H_2O$	$C_{10}H_6MgN_4O_8 \cdot 2H_2O$	$C_5H_3KN_2O_4$	$C_{24}H_{32}O_4S$
Masa moleculară (≤ 500 Da)	170.9933 Da	324.0655 Da	193,9729 Da	416.2021 Da
Aria suprafeței polare a moleculei (≤ 140 Å²)	106	215	98,3	85,7
Suma donozilor de protoni (≤ 5)	2	6	2	0
Suma acceptozilor de protoni, (≤ 10)	5	12	4	5
Numărul total al donozilor și acceptozilor de protoni (maxim 12)	7	18	6	5
Numărul total al legăturilor de rotație (maxim 10)	1	2	1	2
XlogP3	-0,95			2,9
Biopharmaceutics classification system	-	-	-	II (low solubility/high permeability)
Ka	5.4E-09	6.6E-10	1.6E-09	2.1E-06
pKa	8.27	9.18	8.79	5.68
pH-ul soluției apoase	6,5	6.52	6,38	5.13
Solubilitate	Ușor solubil în apă, practic insolubil în alcool etilic 96%	Ușor solubil în apă	Foarte puțin solubil în apă, ușor solubil în 10% NaOH,	Practic insolubil în apă, solubil în alcool, puțin solubil în eter

Datele au fost luate de la pubchem

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/76958213>

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/76968352>

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23665705>

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Spironolactone>

Anexa 7. Rezultatele studiilor de disponibilitate *in vitro* cu aplicarea testului de dizolvare

Tabelul A 7.1. Cedarea Spir (%) din pulbere în mediul acid

Timp, min	Spir					
	M8		M13		M17	
	S	C,%	S	C,%	S	C,%
5'	1665297	63,79%	1179433	29,03%	716038	46,55%
10'	1920881	74,34%	1319910	47,51%	1188267	54,57%
20'	2006553	76,75%	1541363	61,66%	1525993	62,26%
30'	2025148	77,46%	1701302	64,39%	1620848	68,55%
45'	2107397	81,28%	1763794	75,42%	1864857	70,97%
60'	2358090	91,33%	1897833	75,16%	1852346	75,54%

Tabelul A7.2. Cedarea OrK (%) din pulbere în mediul acid

Timp, min	OrK					
	M8		M13		M17	
	S	C,%	S	C,%	S	C,%
5'	11822715	96,90%	10263358	76,63%	8767932.2	89,35%
10'	11603378	97,45%	10377625	89,29%	10216542	90,35%
20'	11668939	97,07%	10590484	97,58%	11164587	92,20%
30'	11623195	95,79%	10789292	97,38%	11142039	93,93%
45'	11470813	96,26%	10749763	97,69%	11177798	93,59%
60'	11526611	97,29%	10756094	95,91%	10973192	93,64%

Tabelul A7.3. Cedarea AspK și AspMg (%) din pulbere în mediul acid

Timp, min	AspK_Mg		
	M8	M13	M17
0'	0,00%	0,00%	0,00%
5'	91,21%	88,65%	85,46%
10'	88,55%	88,94%	93,91%
20'	89,76%	87,30%	92,29%
30'	88,26%	84,60%	88,12%
45'	85,66%	88,02%	87,01%
60'	83,77%	86,96%	87,69%

Tabelul A7.4. Rezultatele cedării totalizate în mediu acid și neutru

Cedarea SA în mediu acid									
	Spir, %			OrK, %			AspK_Mg, %		
Timp, min	M8	M13	M17	M8	M13	M17	M8	M13	M17
0'	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
5'	63,79%	29,03%	46,55%	96,90%	76,63%	89,35%	91,21%	88,65%	85,46%
10'	74,34%	47,51%	54,57%	97,45%	89,29%	90,35%	88,55%	88,94%	93,91%
20'	76,75%	61,66%	62,26%	97,07%	97,58%	92,20%	89,76%	87,30%	92,29%
30'	77,46%	64,39%	68,55%	95,79%	97,38%	93,93%	88,26%	84,60%	88,12%
45'	81,28%	75,42%	70,97%	96,26%	97,69%	93,59%	85,66%	88,02%	87,01%
60'	91,33%	75,16%	75,54%	97,29%	95,91%	93,64%	83,77%	86,96%	87,69%
	Spir, mg			OrK,mg			AspK, AspMg,mg		
Timp, min	M8	M13	M17	M8	M13	M17	M8	M13	M17
0'	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5'	15,31	6,97	11,17	145,35	114,95	134,03	202,48	196,80	189,72
10'	17,84	11,40	13,10	146,17	133,94	135,52	196,58	197,44	208,48
20'	18,42	14,80	14,94	145,60	146,37	138,30	199,26	193,80	204,88
30'	18,59	15,45	16,45	143,69	146,07	140,90	195,93	187,81	195,62
45'	19,51	18,10	17,03	144,39	146,54	140,38	190,16	195,40	193,16
60'	21,92	18,04	18,13	145,94	143,86	140,46	185,97	193,05	194,67
Cedarea SA în mediu neutru									
	Spir, %			OrK, %			AspK, AspMg, %		
Timp, min	M8	M13	M17	M8	M13	M17	M8	M13	M17
0'	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
5'	29,13%	36,60%	25,14%	27,50%	57,32%	36,82%	88,94%	86,94%	89,52%
10'	36,34%	43,47%	25,04%	39,23%	66,28%	44,05%	83,19%	83,39%	86,33%
20'	40,11%	41,01%	29,07%	61,46%	67,17%	55,38%	81,94%	82,04%	84,98%
30'	39,59%	40,77%	32,99%	60,07%	64,13%	58,24%	82,47%	82,97%	86,67%
45'	39,95%	43,66%	30,52%	60,41%	61,49%	58,11%	86,14%	83,14%	85,32%
60'	39,96%	40,37%	34,86%	59,52%	61,41%	61,59%	82,71%	79,71%	89,76%
	Spir, mg			OrK,mg			AspK, AspMg, mg		
Timp, min	M8	M13	M17	M8	M13	M17	M8	M13	M17
0'	6,83	9,20	6,33	41,25	85,24	54,61	197,44	193,00	198,73
5'	8,53	10,94	6,30	58,85	100,13	66,07	184,67	185,12	191,64
10'	9,41	10,31	7,31	92,19	100,76	83,07	181,90	182,12	188,65
20'	9,29	10,25	8,30	90,11	96,20	87,36	183,07	184,18	192,40
30'	9,37	10,99	7,68	90,61	92,24	87,16	191,22	184,56	189,40
45'	9,37	10,16	8,77	89,29	92,11	92,39	183,61	176,95	199,26
60'	6,83	9,20	6,33	41,25	85,24	54,61	197,44	193,00	198,73

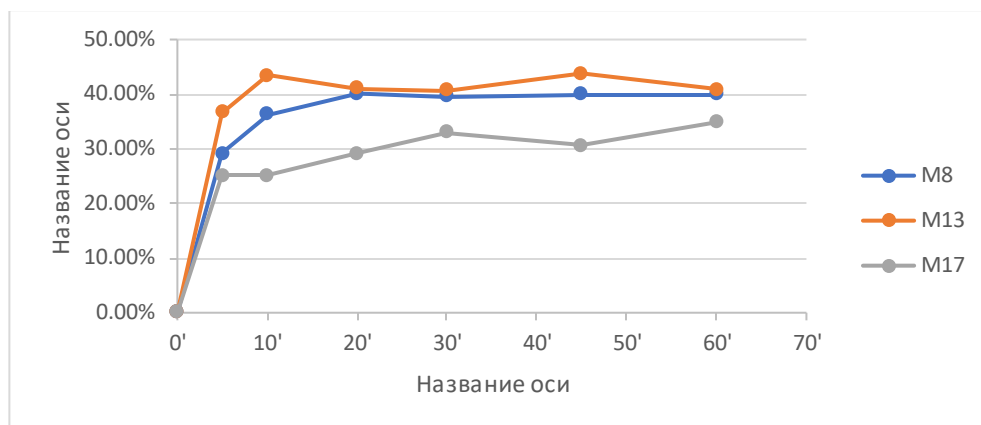


Figura A7.1. Cinetica dizolvării pulberilor combinate cu Spir în mediu neutru

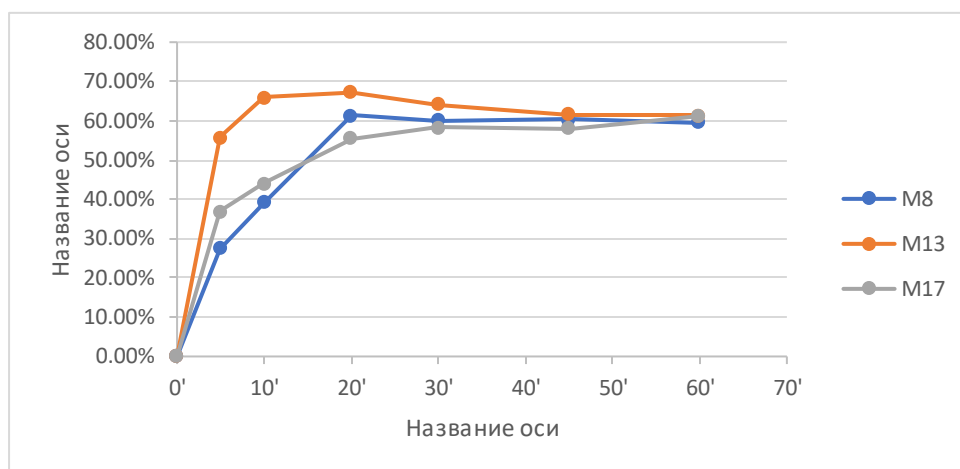


Figura A7.2. Cinetica dizolvării pulberilor combinate cu OrK in mediu neutru

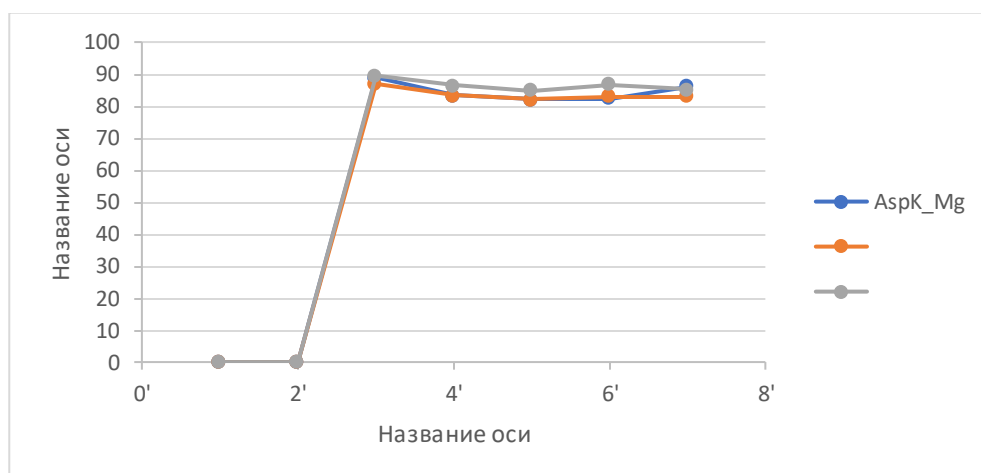


Figura A7.3. Cinetica dizolvării pulberilor combinate cu AspK_Mg in mediu neutru

Tabelul A7.5. Evaluarea statistică a rezultatelor cedării Spir din pulbere după dizolvarea în mediul acid

	Cedarea spironolactonei în mediul acid la 5 min				
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
5min	Media		63,79	29,03	46,55
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	62,26	28,99	45,63
		Limita de sus	65,32	29,07	47,46
	Mediana		64,35	29,04	46,06
	Deviația		1,52	0,00	0,54
	Abatere standard		1,23	0,03	0,74
	Valoare minimă		61,58	28,98	45,98
	Valoare maximă		64,39	29,05	47,54
	Domeniul		2,81	0,08	1,57
	Interval intercuartilic		1,45	0,06	1,34
	Abatere standard relativă		1,93	0,11	1,58
	Abatere standard a mediei		0,55	0,01	0,33
	Cedarea spironolactonei în mediul acid la 10 min				
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
10min	Media		74,34	47,51	54,57
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	72,96	46,91	53,28
		Limita de sus	75,72	48,10	55,86
	Mediana		74,51	47,45	55,16
	Deviația		1,24	0,23	1,07
	Abatere standard		1,11	0,48	1,04
	Valoare minimă		72,59	47,05	53,20
	Valoare maximă		75,67	48,08	55,56
	Domeniul		3,07	1,04	2,36
	Interval intercuartilic		1,73	0,95	1,91
	Abatere standard relativă		1,50	1,01	1,90
	Abatere standard a mediei		0,50	0,21	0,46
	Cedarea spironolactonei în mediul acid la 20 min				
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
20min	Media		76,75	61,66	62,26
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	76,08	61,43	61,61
		Limita de sus	77,42	61,89	62,90
	Mediana		76,54	61,75	62,13
	Deviația		0,29	0,03	0,27
	Abatere standard		0,54	0,19	0,52
	Valoare minimă		76,15	61,47	61,55
	Valoare maximă		77,59	61,87	62,94
	Domeniul		1,43	0,40	1,39
	Interval intercuartilic		0,91	0,35	0,90
	Abatere standard relativă		0,71	0,30	0,83
	Abatere standard a mediei		0,24	0,08	0,23

Cedarea spironolactonei în mediul acid la 30 min					
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
30min	Media		77,46	64,39	68,55
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	76,53	63,52	67,08
		Limita de sus	78,40	65,26	70,03
	Mediana		77,54	64,22	68,58
	Deviația		0,57	0,49	1,41
	Abatere standard		0,75	0,70	1,19
	Valoare minimă		76,24	63,74	66,90
	Valoare maximă		78,30	65,59	70,13
	Domeniul		2,07	1,85	3,23
	Interval intercuartilic		1,11	0,97	2,07
	Abatere standard relativă		0,97	1,09	1,73
	Abatere standard a mediei		0,34	0,31	0,53
Cedarea spironolactonei în mediul acid la 45 min					
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
45min	Media		81,28	75,42	70,97
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	79,94	75,36	70,47
		Limita de sus	82,61	75,49	71,47
	Mediana		81,55	75,42	70,74
	Deviația		1,15	0,00	0,16
	Abatere standard		1,07	0,05	0,40
	Valoare minimă		79,46	75,37	70,69
	Valoare maximă		82,33	75,49	71,63
	Domeniul		2,87	0,11	0,93
	Interval intercuartilic		1,47	0,10	0,67
	Abatere standard relativă		1,32	0,07	0,57
	Abatere standard a mediei		0,48	0,02	0,18
Cedarea spironolactonei în mediul acid la 60 min					
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
60min	Media		91,33	75,16	75,54
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	90,68	74,65	74,75
		Limita de sus	91,97	75,66	76,34
	Mediana		91,18	75,05	75,62
	Deviația		0,27	0,17	0,41
	Abatere standard		0,52	0,41	0,64
	Valoare minimă		90,95	74,65	74,77
	Valoare maximă		92,21	75,67	76,50
	Domeniul		1,26	1,02	1,73
	Interval intercuartilic		0,82	0,76	1,07
	Abatere standard relativă		0,57	0,54	0,85
	Abatere standard a mediei		0,23	0,18	0,29

Tabelul A7.6. Evaluarea statistică a rezultatelor cedării OrK din pulbere după dizolvarea în mediul acid

Cedarea OrK în mediul acid la 5 min					
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
5min	Media		96,90	76,63	89,35
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	95,24	76,30	85,58
		Limita de sus	98,56	76,96	93,12
	Mediana		97,18	76,69	87,21
	Deviația		1,79	0,07	9,21
	Abatere standard		1,34	0,27	3,04
	Valoare minimă		95,06	76,33	87,12
	Valoare maximă		98,72	77,01	93,14
	Domeniul		3,66	0,67	6,02
	Interval intercuartilic		2,25	0,48	5,54
	Abatere standard relativă		1,38	0,35	3,40
	Abatere standard a mediei		0,60	0,12	1,36
Cedarea OrK în mediul acid la 10 min					
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
10min	Media		97,45	89,29	90,35
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	95,89	88,04	89,77
		Limita de sus	99,01	90,55	90,93
	Mediana		97,80	89,45	90,44
	Deviația		1,58	1,02	0,22
	Abatere standard		1,26	1,01	0,47
	Valoare minimă		95,56	87,65	89,61
	Valoare maximă		98,88	90,42	90,91
	Domeniul		3,32	2,77	1,30
	Interval intercuartilic		2,20	1,47	0,70
	Abatere standard relativă		1,29	1,13	0,52
	Abatere standard a mediei		0,56	0,45	0,21
Cedarea OrK în mediul acid la 20 min					
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
20min	Media		97,07	97,58	92,20
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	95,35	95,86	90,98
		Limita de sus	98,79	99,30	93,42
	Mediana		96,97	96,66	92,79
	Deviația		1,92	1,92	0,97
	Abatere standard		1,39	1,39	0,98
	Valoare minimă		95,30	96,57	90,59
	Valoare maximă		98,84	99,69	92,92
	Domeniul		3,54	3,13	2,33
	Interval intercuartilic		2,61	2,38	1,60
	Abatere standard relativă		1,43	1,42	1,07
	Abatere standard a mediei		0,62	0,62	0,44
Cedarea OrK în mediul acid la 30 min					
	Parametri statistici		M8	M13	M17

	N		5	5	5
30min	Media		95,79	97,38	93,93
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	94,39	96,19	92,25
		Limita de sus	97,20	98,58	95,62
	Mediana		95,78	97,25	93,61
	Deviația		1,28	0,93	1,84
	Abatere standard		1,13	0,96	1,36
	Valoare minimă		94,80	96,10	92,93
	Valoare maximă		97,64	98,72	96,27
	Domeniul		2,84	2,62	3,34
	Interval intercuartilic		1,85	1,66	2,05
	Abatere standard relativă		1,18	0,99	1,45
	Abatere standard a mediei		0,51	0,43	0,61
Cedarea OrK în mediul acid la 45 min					
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
45min	Media		96,26	97,69	93,59
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	95,58	96,11	93,48
		Limita de sus	96,94	99,28	93,69
	Mediana		96,51	98,09	93,54
	Deviația		0,30	1,62	0,01
	Abatere standard		0,55	1,27	0,08
	Valoare minimă		95,67	95,47	93,53
	Valoare maximă		96,80	98,70	93,72
	Domeniul		1,13	3,24	0,19
	Interval intercuartilic		1,05	1,73	0,14
	Abatere standard relativă		0,57	1,30	0,09
	Abatere standard a mediei		0,24	0,57	0,04
Cedarea OrK în mediul acid la 60 min					
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
60min	Media		97,29	95,91	93,64
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	95,48	95,50	92,49
		Limita de sus	99,10	96,31	94,80
	Mediana		97,21	95,91	93,40
	Deviația		2,13	0,11	0,87
	Abatere standard		1,46	0,33	0,93
	Valoare minimă		95,45	95,45	92,36
	Valoare maximă		99,03	96,35	94,79
	Domeniul		3,58	0,90	2,43
	Interval intercuartilic		2,81	0,55	1,65
	Abatere standard relativă		1,50	0,34	1,00
	Abatere standard a mediei		0,65	0,15	0,42

Tabelul A7.7. Evaluarea statistică a rezultatelor cedării AspK-Mg din pulbere după dizolvarea în mediul acid

	Cedarea AspK_Mg în mediul acid la 5 min				
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
5min	Media		91.22	88.65	85.46
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	91.19	88.60	85.41
		Limita de sus	91.26	88.70	85.51
	Mediana		91.23	88.65	85.46
	Deviația		0.00	0.00	0.00
	Abatere standard		0.03	0.04	0.04
	Valoare minimă		91.18	88.60	85.41
	Valoare maximă		91.26	88.70	85.51
	Domeniul		0.08	0.10	0.10
	Interval intercuartilic		0.05	0.08	0.08
	Abatere standard relativă		0.03	0.04	0.05
	Abatere standard a mediei		0.01	0.02	0.02
	Cedarea AspK_Mg în mediul acid la 10 min				
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
10min	Media		88.56	88.94	93.91
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	88.53	88.89	93.86
		Limita de sus	88.60	88.99	93.96
	Mediana		88.57	88.94	93.91
	Deviația		0.00	0.00	0.00
	Abatere standard		0.03	0.04	0.04
	Valoare minimă		88.52	88.89	93.86
	Valoare maximă		88.60	88.99	93.96
	Domeniul		0.08	0.10	0.10
	Interval intercuartilic		0.05	0.07	0.07
	Abatere standard relativă		0.03	0.04	0.04
	Abatere standard a mediei		0.01	0.02	0.02
	Cedarea AspK_Mg în mediul acid la 20 min				
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
20min	Media		89.77	87.30	92.29
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	89.74	87.25	92.24
		Limita de sus	89.81	87.35	92.34
	Mediana		89.78	87.30	92.29
	Deviația		0.00	0.00	0.00
	Abatere standard		0.03	0.04	0.04
	Valoare minimă		89.73	87.25	92.24
	Valoare maximă		89.81	87.35	92.34
	Domeniul		0.08	0.10	0.10
	Interval intercuartilic		0.05	0.08	0.08
	Abatere standard relativă		0.03	0.05	0.04
	Abatere standard a mediei		0.01	0.02	0.02
	Cedarea AspK_Mg în mediul acid la 30 min				
	Parametri statistici		M8	M13	M17

	N		5	5	5
30min	Media		88.27	84.60	88.12
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	88.24	84.55	88.07
		Limita de sus	88.31	84.65	88.17
	Mediana		88.28	84.60	88.12
	Deviația		0.00	0.00	0.00
	Abatere standard		0.03	0.04	0.04
	Valoare minimă		88.23	84.55	88.07
	Valoare maximă		88.31	84.65	88.17
	Domeniul		0.08	0.10	0.10
	Interval intercuartilic		0.05	0.08	0.07
	Abatere standard relativă		0.03	0.05	0.05
	Abatere standard a mediei		0.01	0.02	0.02
Cedarea AspK_Mg în mediul acid la 45 min					
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
45min	Media		85.67	88.02	87.01
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	85.64	87.97	86.96
		Limita de sus	85.71	88.07	87.06
	Mediana		85.68	88.02	87.01
	Deviația		0.00	0.00	0.00
	Abatere standard		0.03	0.04	0.04
	Valoare minimă		85.63	87.97	86.96
	Valoare maximă		85.71	88.07	87.06
	Domeniul		0.08	0.10	0.10
	Interval intercuartilic		0.05	0.08	0.08
	Abatere standard relativă		0.03	0.05	0.05
	Abatere standard a mediei		0.01	0.02	0.02
Cedarea AspK_Mg în mediul acid la 60 min					
	Parametri statistici		M8	M13	M17
	N		5	5	5
60min	Media		83.78	86.96	87.69
	95% Confidence Interval for Mean	Limita de jos	83.75	86.91	87.64
		Limita de sus	83.82	87.01	87.74
	Mediana		83.79	86.96	87.69
	Deviația		0.00	0.00	0.00
	Abatere standard		0.03	0.04	0.04
	Valoare minimă		83.74	86.91	87.64
	Valoare maximă		83.82	87.01	87.74
	Domeniul		0.08	0.10	0.10
	Interval intercuartilic		0.05	0.08	0.07
	Abatere standard relativă		0.04	0.05	0.05
	Abatere standard a mediei		0.01	0.02	0.02

Tabelul A7.5. Evaluarea cineticii dizolvării substanțelor active din pulberile combinate în mediu acid

Tabelul 3.1. Dizolvarea Spir din pulbere combinată în mediu acid

M8	t,min	Q ₀ (mg)	C,%	Q _t (mg)	Q ₀ - Q _t	ln (Q ₀ - Q _t) [lnC]	k _d	k _d
	5	24,00	63,79	15,31	8,69	2,16	0,0688802	0,0291
	10	24,00	74,34	17,84	6,16	1,82	0,0098559	
	20	24,00	76,75	18,42	5,58	1,72	0,0031204	
	30	24,00	77,46	18,59	5,41	1,69	0,0123594	
	45	24,00	81,28	19,51	4,49	1,50	0,0513115	
	60	24,00	91,33	21,92	2,08	0,73		
M13	t,min	Q ₀ (mg)	C,%	Q _t (mg)	Q ₀ - Q _t	ln (Q ₀ - Q _t)	k _d	k _d
	5	24,00	29,03	6,97	17,03	2,84	0,060319	0,0246
	10	24,00	47,51	11,40	12,60	2,53	0,031433	
	20	24,00	61,66	14,80	9,20	2,22	0,0073693	
	30	24,00	64,39	15,45	8,55	2,15	0,0247291	
	45	24,00	75,42	18,10	5,90	1,77	-0,000722	
	60	24,00	75,16	18,04	5,96	1,79		
M17	t,min	Q ₀ (mg)	C,%	Q _t (mg)	Q ₀ - Q _t	ln (Q ₀ - Q _t)	k _d	k _d
	5	24,00	46,55	11,17	12,83	2,55	0,0172	0,0172
	10	24,00	54,57	13,10	10,90	2,39		
	20	24,00	62,26	14,94	9,06	2,20		
	30	24,00	68,55	16,45	7,55	2,02		
	45	24,00	70,97	17,03	6,97	1,94		
	60	24,00	75,54	18,13	5,87	1,77		

Nota: Q₀ reprezintă conținutul de substanță medicamentoasă în forma farmaceutică, Q_t cantitatea dizolvată la momentul de timp t, diferența Q₀ - Q_t -cantitatea rămasă nedizolvată, iar k_d - constanta vitezei de dizolvare.

Tabelul A7.6. Dizolvarea OrK din pulbere combinată în mediu acid

M8	t,min	Q ₀ (mg)	C,%	Q _t (mg)	Q ₀ - Q _t	ln (Q ₀ - Q _t) [lnC]	k _d	k _d
	5	150,00	96,90	145,35	4,65	1,54	0,038887	0,0036
	10	150,00	97,45	146,17	3,83	1,34	-0,01395	
	20	150,00	97,07	145,60	4,40	1,48	-0,03604	
	30	150,00	95,79	143,69	6,31	1,84	0,007829	
	45	150,00	96,26	144,39	5,61	1,72	0,021527	
	60	150,00	97,29	145,94	4,06	1,40		
M13	t,min	Q ₀ (mg)	C,%	Q _t (mg)	Q ₀ - Q _t	ln (Q ₀ - Q _t)	k _d	k _d
	5	150,00	76,63	114,95	35,05	3,56	0,156083	0,0532
	10	150,00	89,29	133,94	16,06	2,78	0,148638	
	20	150,00	97,58	146,37	3,63	1,29	-0,00782	
	30	150,00	97,38	146,07	3,93	1,37	0,008471	
	45	150,00	97,69	146,54	3,46	1,24	-0,03826	
	60	150,00	95,91	143,86	6,14	1,82		
M17	t,min	Q ₀ (mg)	C,%	Q _t (mg)	Q ₀ - Q _t	ln (Q ₀ - Q _t)	k _d	k _d
	5	150,00	89,35	134,03	15,97	2,77	0,019619	0,0126
	10	150,00	90,35	135,52	14,48	2,67	0,021319	
	20	150,00	92,20	138,30	11,70	2,46	0,025094	
	30	150,00	93,93	140,90	9,10	2,21	-0,00368	
	45	150,00	93,59	140,38	9,62	2,26	0,000576	
	60	150,00	93,64	140,46	9,54	2,26		

Nota: Q₀ reprezintă conținutul de substanță medicamentoasă în forma farmaceutică, Q_t cantitatea dizolvată la momentul de timp t, diferența Q₀ - Q_t -cantitatea rămasă nedizolvată, iar k_d - constanta vitezei de dizolvare.

Tabelul A7.7. Dizolvarea AspK_Mg din pulbere combinată în mediu acid

M8	t,min	Q₀ (mg)	C,%	Q_t (mg)	Q₀ - Q_t	ln (Q₀ - Q_t) [lnC]	k_d	k_d
	5	222,00	91,21	202,48	19,52	2,97	-0,052867	-0,0154
	10	222,00	88,55	196,58	25,42	3,24	0,011167	
	20	222,00	89,76	199,26	22,74	3,12	-0,013668	
	30	222,00	88,26	195,93	26,07	3,26	-0,013335	
	45	222,00	85,66	190,16	31,84	3,46	-0,008253	
	60	222,00	83,77	185,97	36,03	3,58		
M13	t,min	Q₀ (mg)	C,%	Q_t (mg)	Q₀ - Q_t	ln (Q₀ - Q_t)	k_d	k_d
	5	222,00	88,65	196,80	25,20	3,23	0,005176	-0,0034
	10	222,00	88,94	197,44	24,56	3,20	-0,013825	
	20	222,00	87,30	193,80	28,20	3,34	-0,019274	
	30	222,00	84,60	187,81	34,19	3,53	0,016740	
	45	222,00	88,02	195,40	26,60	3,28	-0,005651	
	60	222,00	86,96	193,05	28,95	3,37		
M17	t,min	Q₀ (mg)	C,%	Q_t (mg)	Q₀ - Q_t	ln (Q₀ - Q_t)	k_d	k_d
	5	222,00	85,46	189,72	32,28	3,47	0,174021	0,0210
	10	222,00	93,91	208,48	13,52	2,60	-0,023581	
	20	222,00	92,29	204,88	17,12	2,84	-0,043227	
	30	222,00	88,12	195,62	26,38	3,27	-0,005954	
	45	222,00	87,01	193,16	28,84	3,36	0,003584	
	60	222,00	87,69	194,67	27,33	3,31		

Anexa 8. Date experimentale la optimizarea formulării prin Design-ul experimental

Tabel A8.1. Design Summary și setul de răspunsuri (statistică descriptivă)

Element	Valoare
Tip studiu	Factorial
Plan inițial	2 Level Factorial
Număr rulari	8
Center points	0
Model selectat în design	3FI

Tabel A8.2. Statistică descriptivă a răspunsurilor (pe observațiile disponibile)

Răspuns	Obs (înregistrate)	Minim	Maxim	Media	Std. Dev.	Transformare
Y1 Indicele Carr (%)	3	19,500	26,200	22,900	2,736	None
Y2 Indicele Hausner	3	1,200	1,400	1,300	0,082	None
Y3 k dizolvare Orotat K	3	0,013	0,049	0,025	0,017	None
Y4 k dizolvare Spir.	3	0,019	0,024	0,022	0,002	None

Tabel A8.3. „Effectlist” - contribuția aparentă a factorilor A și B (screening)

Acest tabel e foarte util în capitolul de discuții, fiindcă arată **tendința direcției efectului** și ponderea relativă a variației (chiar dacă ANOVA nu confirmă semnificație, din lipsă de date/df).

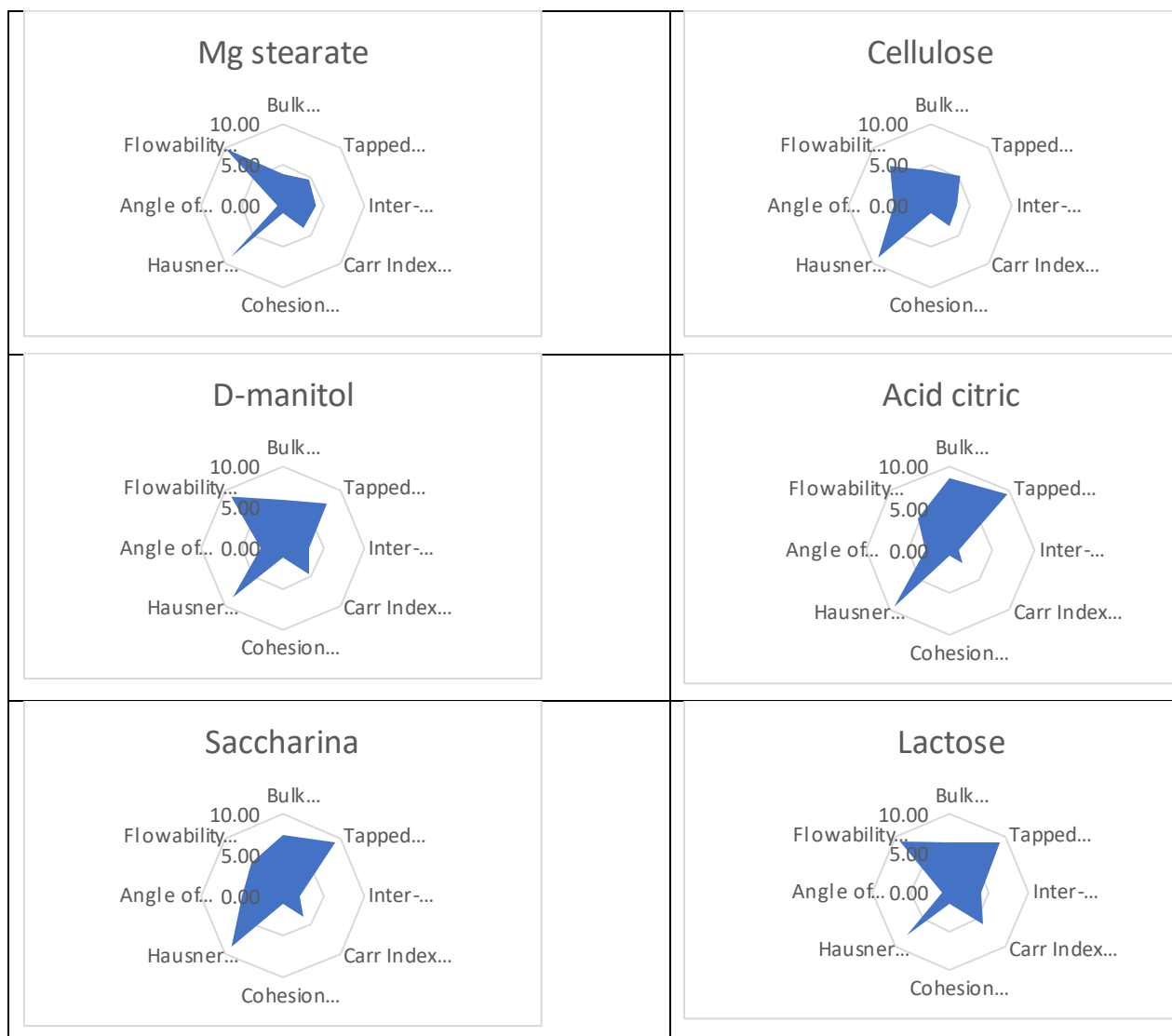
Răspuns	Termen	Effect	SumSqr	% Contribuție
Indicele Carr	A - Celuloză microcristalină	+6,7	17,34	77,2039
	B - Acid stearic	-3,2	5,12	22,7961
Indicele Hausner	A - Celuloză microcristalină	+0,2	0,015	75
	B - Acid stearic	-0,1	0,005	25
k dizolvare Orotat K	A - Celuloză microcristalină	-0,036	0,000864	100
	B - Acid stearic	0	0	0
k dizolvare Spir.	A - Celuloză microcristalină	0	0	0
	B - Acid stearic	-0,005	1,66667E-005	100

Tabel A8.4. Totalizarea „Fit statistics” + ecuația finală (în anexa de prelucrare)

Răspuns	Model în export	Std. Dev.	R ²	Adj R ²	Pred R ²	Mean	C.V. %	PRESS	Ecuația finală (coded/actual)
Indice Carr	Interceptonly (Model df=0)	3,35	0,0000	0,0000	-1,2500	22,90	14,63	50,54	Y = 22,90
Indice Hausner	Interceptonly (Model df=0)	0,10	0,0000	0,0000	-1,2500	1,30	7,69	0,045	Y = 1,30
k Orotat K	Interceptonly (Model df=0)	0,021	0,0000	0,0000	-1,2500	0,025	83,14	1,944E-003	Y = 0,025
k Spir.	Interceptonly (Model df=0)	2,887 E-003	0,0000	0,0000	-1,2500	0,022	12,93	3,750E-005	Y = 0,022333

Anexa 9. Optimizarea compoziției pulberii cu aplicarea metodei SeDeM

Tabelul A9.1. SeDeM Optimizarea compoziției pulberii cu aplicarea metodei Sediment



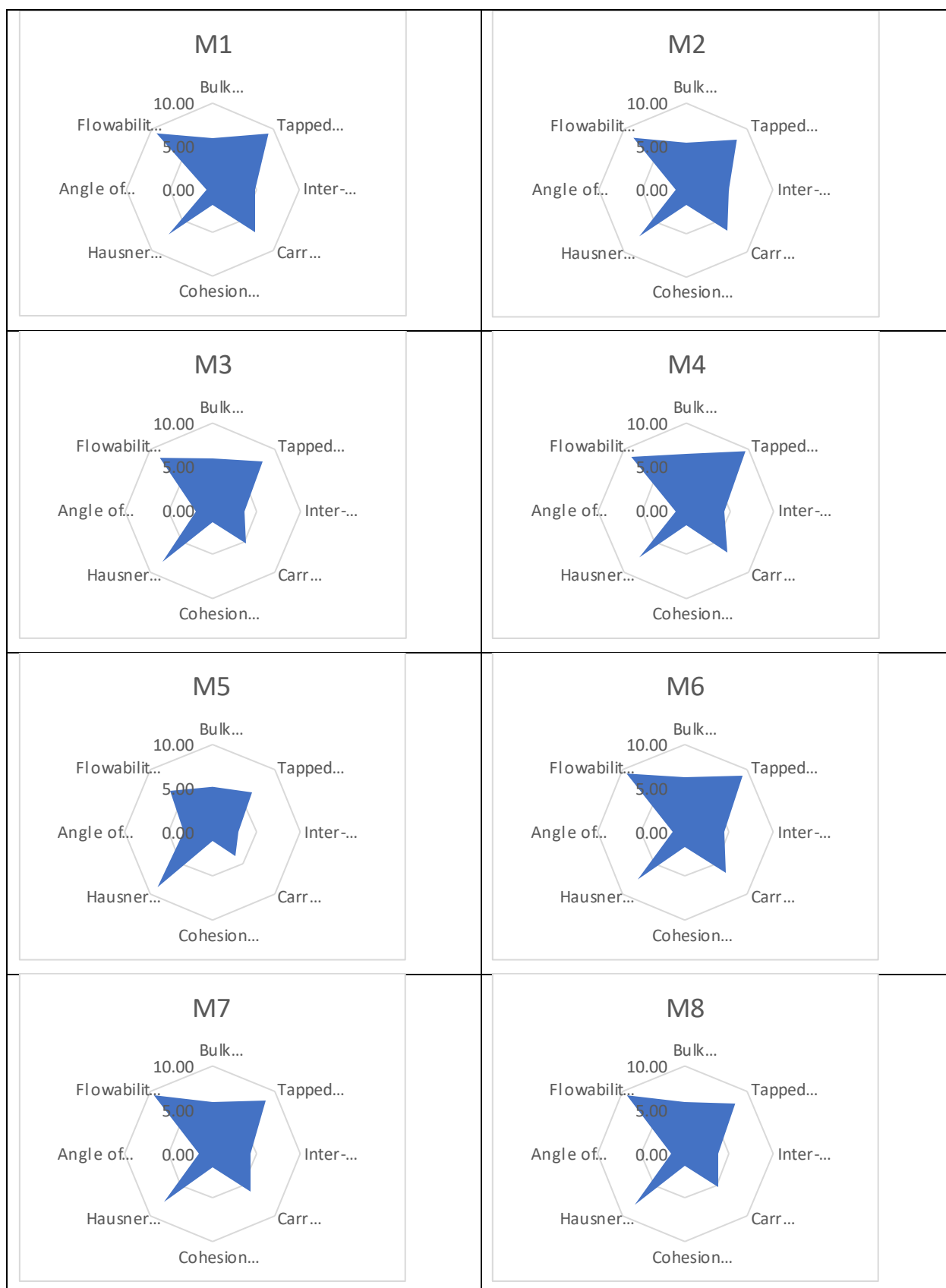
Delivery Model (SeDeM) pentru substanțe individuale

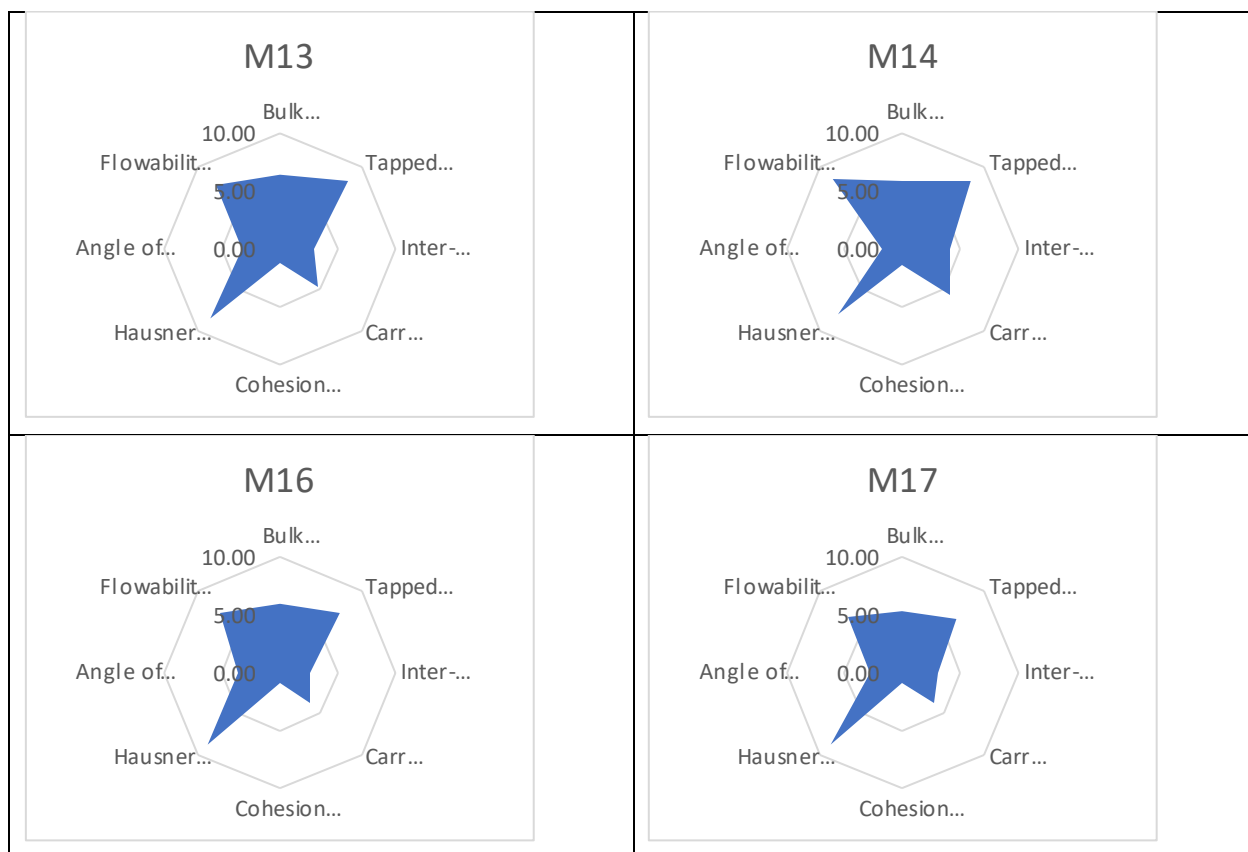
Tabelul A9.2. SeDeMO Optimizarea compoziției pulberii cu aplicarea metodei Sediment Delivery Model (SeDeM) pentru amestecurile din substanțe auxiliare





Tabelul A9.3. SeDeM Optimizarea compoziției pulberii cu aplicarea metodei Sediment Delivery Model (SeDeM) pentru amestecurile cu SA

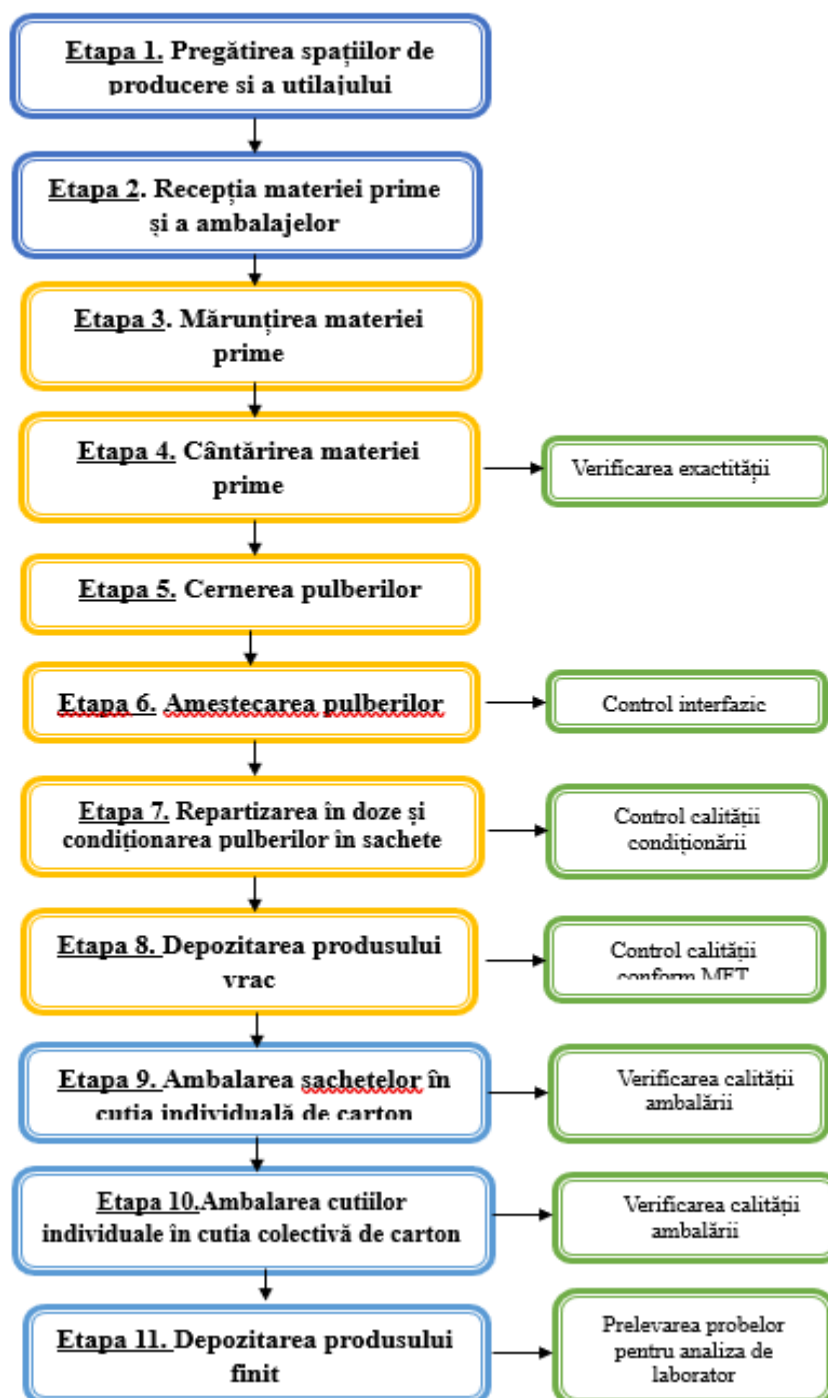




Anexa 10. Schema fluxului tehnologic și Regulamentul tehnologic al produsului medicamentos „Kaliumcell”, pulbere pentru administrare orală

Tabelul A10.1. Schema fluxului tehnologic pulberii combinate

SCHEMA FLUXULUI TEHNOLOGIC



**Tabelul A10.2. Regulamentul tehnologic al produsului medicamentos „Kaliumcell”,
pulbere pentru administrare orală**

RT MD-USMF 08/ _____ 1

➤ Pregătirea spațiilor de producere și utilajului

**Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
Centrul Științific al Medicamentului
mun. Chișinău, Republica Moldova**

APROB

Prorector pentru activitatea de
cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.,
academician al AȘM,
Jana CHIHAI 
„23” septembrie 2025

REGULAMENT TEHNOLOGIC DE PRODUCERE

Denumirea produsului:

KALIUMCELL

PULBERE PENTRU ADMINISTRARE ORALĂ

Chișinău, 2025

Prezentul Regulament tehnologic reglementează producerea pulberii combinate tetracomponent „Kaliumcell” pentru utilizarea perorală în sașete. Aceasta prezintă o combinație formată din aspartat de potasiu semihidrat, aspartat de magneziu dihidrat, orotat de potasiu, spironolactonă și excipienți (celuloza microcristalină, acid stearic, aromatizant).

Ediție oficială

Reproducerea interzisă

1. GENERALITĂȚI

1. 1. Denumirea produsului farmaceutic

Kaliumcell, *pulvis peroralis*

Kaliumcell, *pulbere pentru administrare orală*

1. 2. Descrierea produsului farmaceutic

Pulbere fină albă sau cu nuanță gălbuie

Termen de valabilitate: 2 ani

1. 3. Compoziție cantitativă

Componența pentru un sașet:

Denumirea materiei prime	Cantitatea, g/sașet	Condiții de calitate
Aspartat de potasiu semihidrat	0,140	Ph. Eur.
Aspartat de magneziu dihidrat	0,158	Ph. Eur.
Orotat de potasiu	0,150	Ph. Eur.
Spironolactonă	0,024	Ph. Eur.
Acid stearic	0,020	Ph. Eur.
Aromatizant	0,002	Ph. Eur.
Celuloză microcristalină	până la 2,0	Ph. Eur.
Total	2,0	

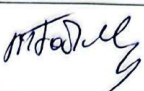
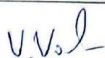
1. 4. Farmacoterapie

Medicamentul este destinat pentru tratamentul dezechilibrelor electrolitice de etiologii diferite asociate cu hipopotasemie.

Aspartatul de potasiu face parte din grupa farmacoterapeutică A12BA - substanțe minerale, care corectează dezechilibre electrolitice;

Aspartatul de magneziu dihidrat face parte din grupa farmacoterapeutică A12CC - substanțe minerale, care corectează dezechilibre electrolitice;

Orotatul de potasiu face parte din grupa farmacoterapeutică A05B A – hepatoprotectiv și A14A - anabolizant;

Şef Centrul de cercetare în domeniul sănătăţii şi biomedicinii, INCMS doctor hab. în şt. med., prof. univ.	 " " 2025	Mihail TODIRAS
Şef Centrul de dezvoltare al medicamentului doctor hab. în şt. farm., prof. univ.	 " " 2025	Vladimir VALICA
Şef Laborator de elaborare, analiză şi standardizare al medicamentului, CDM, doctor hab. şt. farm., conf. univ. Catedra de chimie farmaceutică şi toxicologică	 " " 2025	Livia UNCU
Doctor hab. în şt. farm., prof. univ., Catedra de tehnologie al medicamentului	 " " 2025	Eugen DIUG
Şef Laboratorul de evaluare preclinică al medicamentului, CDM, doctor hab. în şt. med., conf. cercet.	 " " 2025	Sergiu PARII
Cercetător ştiinţific Laboratorul de elaborare, analiză şi standardizare al medicamentului, CDM.	 " " 2025	Ecaterina MAZUR



EXTRAS DIN DECIZIE

23.09.2025

nr. 7/4

「 Cu privire la Regulamentul tehnologic „*Kaliumcell*”,
pulbere pentru administrare orală 」

În temeiul *Ghidului privind buna practică de fabricație a medicamentelor (GMP) de uz uman*, aprobat prin ordinul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale nr. 24 din 04-04-2013, Consiliul științific

A DECIS:

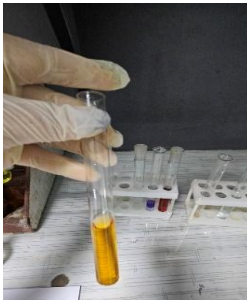
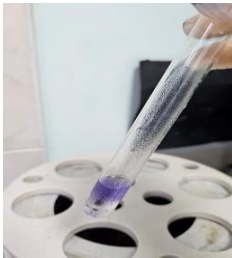
1. A lua act de informația prezentată.
2. A aproba Regulamentul tehnologic ce reglementează producerea medicamentului „*Kaliumcell*”, *pulbere pentru administrare orală*.
3. Regulamentul tehnologic ce reglementează producerea medicamentului „*Kaliumcell*”, *pulbere pentru administrare orală*, poate fi inclus în dosarul farmaceutic al medicamentului la Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

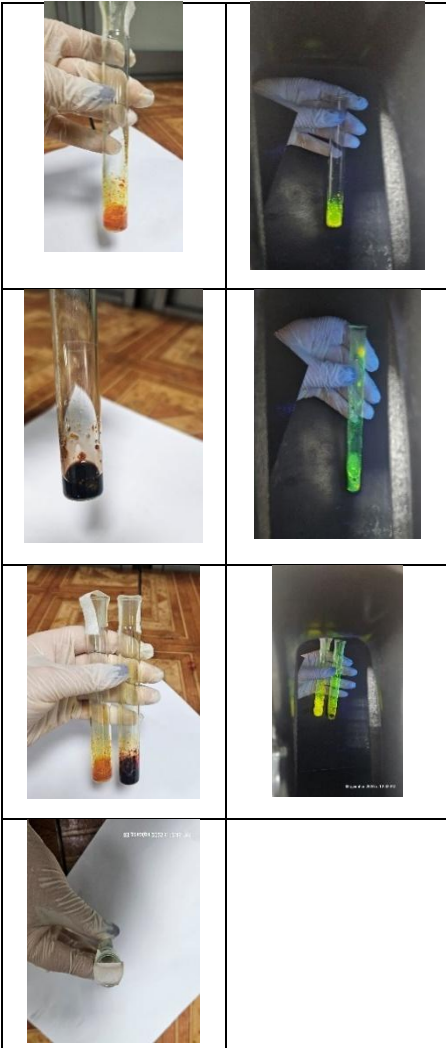
Secretar al Consiliului științific,
dr. șt. med., conf. univ.

Diana Calaraș



Anexa 11. Reacțiile chimice calitative utilizate pentru identificarea SA formulării

Analiza	Reacția chimică de identificare	Efect analitic	Concluzie
Ion de potasiu (K^+)	Reacția cu acid tartric 150g/L	 Precipitat alb de hidrotartrat de potasiu ↓	Precipitatul este solubil în acizi minerali și în soluțiile bazelor alcaline, nu este solubil în acid acetic. Dacă precipitatul nu apare deodată, soluția se agită cu baghetă de sticlă și se lasă pentru 3-4 min. sau se răcește sub un jet de apă rece
	Reacția cu soluție de hexanitrocobaltat (III) de sodiu 100g/L	 Precipitat galben $K_2Na[Co(NO_2)_6]$ ↓	Precipitat galben insolubil în acid acetic, solubil în acizi minerali
Ion de magneziu (Mg^{2+})	Reacție cu soluție de fosfat disodic (R)	 Precipitat alb $MgNH_4PO_4$ ↓	Precipitat alb cristalin, solubil în acizi, insolubil în amoniac
Aspartat	Reacție cu ninhidrină-soluție 0,25%	 Bis-1,3-dicetoindeinil de colorație violet-albăstrui la încălzire	Colorație violet-albăstrui la încălzire (caracteristică pentru aminoacizi alifatici)

Analiza	Reacția chimică de identificare	Efect analitic	Concluzie
Orotat	Reacția cu clorură de fier 30g/L	 Colorație roșu	Colorație roșie datorită formării sării ferice ale orotatului
Spironolactonă	Mineralizare, urmată de reacție cu acid sulfuric 50%		Confirmă tio-grupa din spironolactona Colorație oranj cu fluorescență galben-verzuie; la încălzire colorație roșu intens și se degajă hidrogen sulfurat $H_2S\uparrow$; la adăugarea apei apare fluorescența verde-gălbui

Anexa 12. Validarea metodei spectrofotometrice UV-Vis pentru OrK și Spir

Tabelul A12.1. Valorile medii a absorbantei soluțiilor-standard OrK obținute pentru trei serii experimentale la diferite niveluri de concentrație (5-50 µg/mL)

C, µg/mL	Absorbanța sol. stand. OrK Seria 1	Absorbanța sol. stand. OrK Seria 2	Absorbanța sol. stand. OrK Seria 3	Absorbanța media a sol. stand. OrK
5	0,190	0,179	0,163	0,177
10	0,336	0,331	0,335	0,334
20	0,646	0,653	0,670	0,656
30	0,993	0,981	1,008	0,994
50	1,629	1,635	1,718	1,661

Tabelul A12.2. Rezultatele determinării acurateții metodei spectrofotometrice de dozare a OrK în µg/mL din pulbere combinată în procesul de validare a metodei

Concentrația a OrK în proba, %	Seria	N	Concentrația media a OrK în proba, µg/mL	SD	SD a mediei	Intervalul de încredere de 95%		Valoarea minimă	Valoarea maximă	RSD
						Limita de jos	Limita de sus			
C_80%,	1	5	22.66	0.04	0.02	22.61	22.70	22.61	22.70	0.16
	2	5	18.46	0.12	0.05	18.31	18.61	18.40	18.68	0.66
	3	5	18.40	0.03	0.01	18.36	18.44	18.36	18.45	0.17
	Total	15	19.84	2.06	0.53	18.70	20.98	18.36	22.70	
C_100%	1	5	21.68	0.03	0.01	21.64	21.72	21.63	21.71	0.15
	2	5	19.07	0.05	0.02	19.01	19.13	19.01	19.13	0.25
	3	5	19.23	0.02	0.01	19.22	19.25	19.22	19.25	0.08
	Total	15	20.00	1.24	0.32	19.31	20.68	19.01	21.71	
C_120%	1	5	22.89	0.03	0.01	22.85	22.93	22.86	22.92	0.12
	2	5	19.15	0.21	0.09	18.89	19.40	18.78	19.27	1.08
	3	5	19.52	0.01	0.01	19.51	19.54	19.50	19.53	0.07
	Total	15	20.52	1.75	0.45	19.55	21.49	18.78	22.92	8.51

Tabelul A12.3. Rezultatele determinării acurateții metodei spectrofotometrice de dozare a OrK în % din pulbere combinată în procesul de validare a metodei

Concentrația a OrK în proba, %	Seria	N	Concentrația media recuperată a OrK în proba, %	SD	SD a mediei	Intervalul de încredere de 95%		Valoarea minimă	Valoarea maximă	RSD
						Limita de jos	Limita de sus			
C_80%, Recov	1	5	99.03	0.16	0.07	98.84	99.22	98.84	99.20	0.16
	2	5	95.57	0.63	0.28	94.79	96.35	95.24	96.69	0.66
	3	5	96.76	0.16	0.07	96.56	96.96	96.55	96.99	0.16
	Total	15	97.12	1.53	0.39	96.27	97.97	95.24	99.20	
C_100%, Recov	1	5	94.79	0.14	0.06	94.61	94.97	94.55	94.91	0.15
	2	5	98.68	0.25	0.11	98.37	98.99	98.37	99.00	0.26
	3	5	101.12	0.08	0.04	101.02	101.23	101.05	101.22	0.08
	Total	15	98.20	2.70	0.70	96.70	99.70	94.55	101.22	
C_120% Recov	1	5	100.04	0.11	0.05	99.90	100.18	99.92	100.17	0.11
	2	5	99.10	1.07	0.48	97.77	100.44	97.19	99.73	1.08
	3	5	102.65	0.06	0.03	102.57	102.72	102.55	102.71	0.06
	Total	15	100.60	1.66	0.43	99.68	101.51	97.19	102.71	1.65

Tabelul A12.4. Rezultatele determinării repetabilității a metodei spectrofotometrice de dozare a OrK în procesul de validare a metodei

Nr determinări	Absorbanța_S1	Cantitatea OrK (S1) în proba, g	Absorbanța_S2	Cantitatea OrK (S2) în proba, g	Absorbanța_S3	Cantitatea OrK (S3) în proba, g
1	0.6472	0.148	0.6421	0.150	0.704	0.151
2	0.6467	0.148	0.6424	0.150	0.704	0.151
3	0.6464	0.147	0.6421	0.150	0.706	0.152
4	0.6460	0.147	0.6432	0.150	0.706	0.152
5	0.6475	0.148	0.6432	0.150	0.705	0.151
6	0.6471	0.148	0.6425	0.150	0.705	0.151
Xmed	0.6468	0.148	0.643	0.150	0.705	0.151
RSD	0.08	0.08	0.07	0.07	0.10	0.10

Tabelul A12.5. Rezultatele determinărilor preciziei intermediare a metodei spectrofotometrice de dozare a OrK în procesul de validare a metodei

Nr determinări	Ziua 1		Ziua 2			
	Absorbanța (Agilent)	Cantitatea OrK în proba, g	Absorbanța (Agilent)	Cantitatea OrK în proba, g	Absorbanța (Shimadzu)	Cantitatea OrK în proba, g
1	0.5814	0.147	0.7267	0.148	0.656	0.150
2	0.5819	0.147	0.7250	0.148	0.658	0.150
3	0.5822	0.147	0.7248	0.148	0.656	0.150
4	0.5815	0.147	0.7235	0.148	0.656	0.150
5	0.5824	0.147	0.7238	0.148	0.656	0.150
Xmed	0.5819	0.1472	0.7248	0.1479	0.6564	0.1498
RSD	0.07	0.07	0.16	0.16	0.12	0.12

Tabelul A12.6. Evaluarea statistica rezultatelor repetabilității și preciziei și preciziei intermediare ale metodei spectrofotometrice de dozare a OrK în procesul de validare a metodei

Precizia	Seria	N determinări	Concentrația media a OrK în proba, g	SD	SD a mediei	Intervalul de încredere de 95%		Valoarea minimă	Valoarea maximă	RSD
						Limita de jos	Limita de sus			
Repetabilitate	1	6	0,148	0,001	0,000	0,147	0,148	0,147	0,148	0,35
	2	6	0,150	0,000	0,000	0,150	0,150	0,150	0,150	0,00
	3	6	0,151	0,001	0,000	0,151	0,152	0,151	0,152	0,34
	Total	18	0,150	0,002	0,000	0,149	0,150	0,147	0,152	
Ziua 1	1	5	0,147	0,000	0,000	0,147	0,147	0,147	0,147	0,00
	2	5	0,154	0,000	0,000	0,154	0,154	0,154	0,154	0,00
	3	5	0,152	0,000	0,000	0,151	0,152	0,151	0,152	0,29
	Total	15	0,151	0,003	0,001	0,149	0,153	0,147	0,154	
Ziua 2 (Agilent)	1	5	0,148	0,000	0,000	0,148	0,148	0,148	0,148	0,00
	2	5	0,148	0,000	0,000	0,148	0,148	0,148	0,148	0,00
	3	5	0,153	0,000	0,000	0,153	0,153	0,153	0,153	0,00
	Total	15	0,150	0,002	0,001	0,148	0,151	0,148	0,153	
Ziua 2 (Shimadzu)	1	5	0,150	0,000	0,000	0,150	0,150	0,150	0,150	0,00
	2	5	0,153	0,000	0,000	0,153	0,153	0,153	0,153	0,00
	3	5	0,152	0,000	0,000	0,152	0,152	0,152	0,152	0,00
	Total	15	0,152	0,001	0,000	0,151	0,152	0,150	0,153	

Tabelul A12.7. Valorile medii absorbantei soluțiilor-standard Spir obținute la diferite niveluri de concentrație (5-30 µg/mL)

C, µg/mL	Absorbanța sol. stand. Spir Seria 1	Absorbanța sol. stand. Spir Seria 2	Absorbanța sol. stand. Spir Seria 3	Absorbanța media a sol. stand. Spir
5	0,2600	0,3070	0,2800	0,2823
10	0,6148	0,5368	0,5954	0,5823
15	0,8427	0,7370	0,8444	0,8080
20	1,0384	1,0641	1,1452	1,0826
30	1,6464	1,4964	1,6860	1,6096

Tabelul A12.8. Rezultatele determinării acurateții a metodei spectrofotometrice de dozare a Spir în µg/mL din pulbere combinată în procesul de validare a metodei

Concentrații a a Spir în proba, %	Seri a	N	Concentrații a media recuperată a Spir în proba, µg/mL	SD	SD a mediei	Intervalul de încredere de 95%		Valoare a minimă	Valoare a maximă	RSD
						Limit a de jos	Limit a de sus			
C_80%, µg/mL	1	5	9.99	0.02	0.01	9.97	10.02	9.96	10.02	0.20
	2	5	9.97	0.03	0.01	9.93	10.01	9.93	10.01	0.30
	3	5	10.09	0.12	0.05	9.94	10.24	9.90	10.19	1.20
	Total	15	10.02	0.09	0.02	9.97	10.06	9.90	10.19	0.86
C_100%, µg/mL	1	5	10.24	0.02	0.01	10.21	10.27	10.22	10.27	0.23
	2	5	9.96	0.03	0.01	9.92	9.99	9.92	9.98	0.28
	3	5	9.92	0.07	0.03	9.84	10.00	9.80	9.97	0.66
	Total	15	10.04	0.15	0.04	9.95	10.13	9.80	10.27	1.53
C_120%, µg/mL	1	5	10.10	0.01	0.00	10.09	10.12	10.09	10.12	0.09
	2	5	9.99	0.02	0.01	9.97	10.02	9.97	10.02	0.20
	3	5	10.43	0.05	0.02	10.36	10.49	10.33	10.45	0.49
	Total	15	10.17	0.19	0.05	10.07	10.28	9.97	10.45	1.89

Tabelul A12.9. Rezultatele determinării acurateții a metodei spectrofotometrice de dozare a Spir în % din pulbere combinată în procesul de validare a metodei

Concentrația a Spir în proba, %	Seria	N	Concentrația media recuperată a Spir în proba, %	SD	SD a mediei	Intervalul de încredere de 95%		Valoarea minimă	Valoarea maximă	RSD
						Limita de jos	Limita de sus			
C_80% Recov	1	5	96.47	0.20	0.09	96.22	96.72	96.17	96.70	0.20
	2	5	98.52	0.30	0.13	98.15	98.89	98.15	98.89	0.30
	3	5	100.03	1.20	0.54	98.55	101.52	98.14	101.07	1.20
	Total	15	98.34	1.65	0.43	97.43	99.26	96.17	101.07	1.68
C_100%, Recov	1	5	98.87	0.23	0.10	98.59	99.15	98.62	99.19	0.23
	2	5	98.43	0.28	0.12	98.08	98.77	98.07	98.66	0.28
	3	5	98.36	0.65	0.29	97.55	99.16	97.22	98.82	0.66
	Total	15	98.55	0.46	0.12	98.30	98.81	97.22	99.19	0.47
C_120% Recov	1	5	97.55	0.09	0.04	97.44	97.66	97.44	97.68	0.09
	2	5	98.75	0.20	0.09	98.50	99.00	98.53	99.08	0.20
	3	5	103.38	0.51	0.23	102.74	104.01	102.47	103.66	0.49
	Total	15	99.90	2.62	0.68	98.45	101.34	97.44	103.66	2.62

Tabelul A12.10. Rezultatele determinării repetabilității a metodei spectrofotometrice de dozare a Spir în procesul de validare a metodei

Nr determinări	Absorbanța_S1	Cantitatea Spir (S1) în proba, g	Absorbanța_S2	Cantitatea Spir (S2) în proba, g	Absorbanța_S3	Cantitatea Spir (S3) în proba, g
1	0.5260	0.0237	0.5435	0.0244	0.6306	0.0241
2	0.5281	0.0238	0.5444	0.0245	0.6302	0.0241
3	0.5275	0.0237	0.5437	0.0244	0.6306	0.0241
4	0.5295	0.0238	0.5442	0.0245	0.6345	0.0243
5	0.5280	0.0238	0.5462	0.0246	0.6347	0.0243
6	0.5302	0.0239	0.5442	0.0245	0.6305	0.0241
Xmed	0.5282	0.0238	0.5444	0.0245	0.6318	0.0242
RSD	0.26	0.26	0.16	0.16	0.31	0.31

Tabelul A12.11. Rezultatele determinării preciziei intermediare a metodei spectrofotometrice de dozare a Spir în procesul de validare a metodei

Nr determinări	Ziua 1		Ziua 2			
	Absorbanța_S 1	Cantitate a Spir în proba, g	Absorbanța_S 2	Cantitatea Spir în proba, g	Absorbanța_S 3	Cantitatea Spir în proba, g
1	0.5261	0.0241	0.5018	0.0236	0.5140	0.0242
2	0.5259	0.0241	0.5001	0.0235	0.5140	0.0242
3	0.5275	0.0241	0.5013	0.0236	0.5140	0.0242
4	0.5275	0.0241	0.5019	0.0236	0.5140	0.0242
5	0.5273	0.0241	0.5015	0.0236	0.5140	0.0242
Xmed	0.5269	0.0241	0.5013	0.0236	0.5140	0.0242
RSD	0.13	0.13	0.13	0.13	0.00	0.00

Tabelul A12.12 . Evaluarea statistica rezultatelor repetabilității și preciziei și preciziei intermediare ale metodei spectrofotometrice de dozare a Spir în procesul de validare a metodei

Repetabilitatea										
	Seria	N	C media SA, g	SD	SD a mediei	Intervalul de încredere de 95%		Valoarea minimă	Valoarea maximă	RSD
						Limita de jos	Limita de sus			
C_Spir_g	1	6	0,0238	0,00007	0,00003	0,0237	0,0238	0,02	0,02	0,28
	2	6	0,0245	0,00004	0,00002	0,0244	0,0245	0,02	0,02	0,18
	3	6	0,0242	0,00008	0,00003	0,0241	0,0243	0,02	0,02	0,34
	Total	18	0,0241	0,00030	0,00007	0,0240	0,0243	0,02	0,02	1,25
Precizia intermediară										
C_%_1day_Agilent	1	5	0,0241	0,0000	0,0000	0,0241	0,0241	0,0241	0,0241	0,00
	2	5	0,0242	0,0001	0,0000	0,0241	0,0242	0,0241	0,0242	0,23
	3	5	0,0243	0,0000	0,0000	0,0243	0,0243	0,0243	0,0243	0,00
	Total	15	0,0242	0,0001	0,0000	0,0241	0,0242	0,0241	0,0243	0,38
C_%_2day_Agilent	1	5	0,0236	0,0000	0,0000	0,0235	0,0236	0,0235	0,0236	0,19
	2	5	0,0233	0,0001	0,0001	0,0231	0,0234	0,0232	0,0235	0,56
	3	5	0,0237	0,0001	0,0000	0,0237	0,0238	0,0237	0,0238	0,23
	Total	15	0,0235	0,0002	0,0001	0,0234	0,0237	0,0232	0,0238	0,90
C_%_2day_Shimadzu	1	5	0,0241	0,0000	0,0000	0,0241	0,0242	0,0241	0,0242	0,19
	2	5	0,0233	0,0000	0,0000	0,0232	0,0233	0,0232	0,0233	0,19
	3	5	0,0236	0,0000	0,0000	0,0236	0,0236	0,0236	0,0236	0,00
	Total	15	0,0237	0,0004	0,0001	0,0235	0,0239	0,0232	0,0242	1,52

Anexa 13. Validarea metodei HPLC pentru OrK și Spir

Tabelul A13.1. Rezultatele acurateții metodei HPLC a OrK și Spir în µg/mL din pulbere combinată în procesul de validare a metodei

OrK	Seria	N	C media OrK, µg/mL	SD	SD a mediei	Intervalul de încredere de 95 %		Valoarea minimă	Valoarea maximă	RSD
						Limita de jos	Limita de sus			
C_80%	1	5	98.29	0.18	0.08	98.07	98.51	98.07	98.51	0.18
	2	5	98.09	0.16	0.07	97.89	98.29	97.92	98.27	0.17
	3	5	98.72	0.60	0.27	97.97	99.46	97.65	99.04	0.61
	Total	15	98.37	0.44	0.11	98.12	98.61	97.65	99.04	0.45
C_100%	1	5	98.78	1.86	0.83	96.47	101.09	96.69	101.13	1.88
	2	5	98.34	0.34	0.15	97.92	98.76	97.86	98.70	0.34
	3	5	98.66	0.16	0.07	98.46	98.86	98.38	98.75	0.16
	Total	15	98.59	1.03	0.27	98.02	99.16	96.69	101.13	1.05
C_120%	1	5	97.74	0.24	0.11	97.44	98.04	97.37	97.96	0.25
	2	5	97.89	0.07	0.03	97.80	97.98	97.79	97.96	0.07
	3	5	98.55	0.04	0.02	98.50	98.61	98.49	98.60	0.05
	Total	15	98.06	0.39	0.10	97.85	98.28	97.37	98.60	0.40
Spir	Seria	N	C media OrK, µg/mL	SD	SD a mediei	Intervalul de încredere de 95 %		Valoarea minimă	Valoarea maximă	RSD
						Limita de jos	Limita de sus			
C_80%	1	5	15.99	0.25	0.11	15.67	16.31	15.72	16.37	1.59
	2	5	16.15	0.06	0.03	16.08	16.23	16.05	16.18	0.36
	3	5	16.13	0.03	0.01	16.09	16.17	16.11	16.17	0.19
	Total	15	16.09	0.16	0.04	16.00	16.18	15.72	16.37	0.99
C_100%	1	5	15.93	0.09	0.04	15.82	16.05	15.81	16.05	0.58
	2	5	16.28	0.03	0.01	16.24	16.31	16.24	16.30	0.18
	3	5	16.22	0.06	0.02	16.15	16.29	16.16	16.28	0.34
	Total	15	16.14	0.17	0.04	16.05	16.24	15.81	16.30	1.03
C_120%	1	5	15.64	0.13	0.06	15.48	15.81	15.51	15.82	0.85
	2	5	16.16	0.09	0.04	16.05	16.28	16.04	16.29	0.57
	3	5	16.23	0.02	0.01	16.20	16.25	16.21	16.25	0.14
	Total	15	16.01	0.28	0.07	15.85	16.17	15.51	16.29	1.78

Tabelul A13.2. Rezultatele determinării repetabilității a metodei HPLC de dozare a OrK în procesul de validare a metodei

Nr	S_OrK_S1	C_g_OrK_1	S_OrK_S2	C_g_OrK_2	S_OrK_S3	C_g_OrK_3
1	413 666	0,1517	407 366	0,1491	415 252	0,1521
2	417 377	0,1530	407 476	0,1491	415 362	0,1522
3	419 252	0,1537	407 696	0,1492	415 032	0,1521
4	417 166	0,1530	407 641	0,1492	415 142	0,1521
5	416 678	0,1528	407 423	0,1491	415 362	0,1522
6	417 779	0,1532	407 757	0,1492	415 752	0,1523
Xmed	416 986	0,1529	407 560	0,1492	415 317	0,1522

RSD	0,44	0,44	0,04	0,04	0,06	0,06
------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Tabelul A13.3. Rezultatele determinării repetabilității a metodei HPLC de dozare a Spir în procesul de validare a metodei

Nr	S_Spir_S1	C_g_Spir_1	S_Spir_S2	C_g_Spir_2	S_Spir_S3	C_g_Spir_3
1	825 177	0,0237	835 186	0,0240	829 679	0,0238
2	831 313	0,0239	835 297	0,0240	829 789	0,0238
3	826 677	0,0238	835 517	0,0240	829 459	0,0238
4	825 966	0,0237	835 502	0,0240	829 569	0,0238
5	825 052	0,0237	835 613	0,0240	829 789	0,0238
6	825 163	0,0237	835 193	0,0240	829 133	0,0238
Xmed	826 558	0,0238	835 385	0,0240	829 570	0,0238
RSD	0,29	0,29	0,02	0,02	0,03	0,03

Tabelul A13.4. Rezultatele determinărilor preciziei intermediare a metodei HPLC de dozare a OrK și Spir în procesul de validare a metodei

	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 1	Ziua 2
Nr	S_OrK	C_OrK_g	S_OrK	C_OrK_g	S_Spir	C_Spir_g	S_Spir	C_Spir_g
1	413 666	0.1517	391 808	0.1473	825 177	0.0237	820 076	0.0242
2	417 377	0.1530	391 918	0.1474	831 313	0.0239	822 096	0.0242
3	419 252	0.1537	391 807	0.1473	826 677	0.0238	821 063	0.0242
4	417 166	0.1530	392 907	0.1478	825 966	0.0237	820 163	0.0242
5	416 678	0.1528	392 687	0.1477	825 052	0.0237	819 143	0.0241
Xmed	416 828	0.1528	392 225	0.1475	826 837	0.0238	820 508	0.0242
RSD	0.48	0.47	0.13	0.16	0.31	0.38	0.14	0.18

Tabelul A13.5. Evaluarea statistică a preciziei metodei HPLC de dozare a OrK și Spir în g, din pulberea combinată în procesul de validare a metodei

Repetabilitatea											
Repetabilitatea	N	S media SA	C media SA, g	SD	SD a mediei	Intervalul de încredere de 95%		Valoarea minimă	Valoarea maximă	RSD	
						Limita de jos	Limita de sus				
C_OrK_g	1	6	416986	0,1529	0,0007	0,0003	0,1522	0,1536	0,1517	0,1537	0,44
	2	6	407560	0,1492	0,0001	0,0000	0,1491	0,1492	0,1491	0,1492	0,04
	3	6	415317	0,1522	0,0001	0,0000	0,1521	0,1523	0,1521	0,1523	0,06
	Total	18	413288	0,1514	0,0017	0,0004	0,1506	0,1523	0,1491	0,1537	1,13
C_Spir_g	1	6	826558	0,0238	0,0001	0,0000	0,0237	0,0238	0,0237	0,0239	0,29
	2	6	835385	0,0240	0,0000	0,0000	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240	0,02
	3	6	829570	0,0238	0,0000	0,0000	0,0238	0,0238	0,0238	0,0238	0,03
	Total	18	830504	0,0238	0,0001	0,0000	0,0238	0,0239	0,0237	0,0240	0,40
Precizia intermediară											
Precizia intermediară	N	S media SA	C media SA, g	SD	SD a mediei	Intervalul de încredere de 95%		Valoarea minimă	Valoarea maximă	RSD	
						Lower Bound	Upper Bound				
C_OrK_1zi	1	5	416 828	0,1528	0,0007	0,0003	0,1519	0,1538	0,1517	0,1537	0,48
	2	5	407 520	0,1491	0,0001	0,0000	0,1491	0,1492	0,1491	0,1492	0,03
	3	5	415 230	0,1521	0,0001	0,0000	0,1521	0,1522	0,1521	0,1522	0,03
	Total	15	413 193	0,1514	0,0017	0,0004	0,1504	0,1523	0,1491	0,1537	1,13
C_OrK_2zi	1	5	392 225	0,1475	0,0002	0,0001	0,1473	0,1478	0,1473	0,1478	0,13
	2	5	395 587	0,1510	0,0001	0,0000	0,1509	0,1511	0,1509	0,1511	0,05
	3	5	394 008	0,1480	0,0002	0,0001	0,1477	0,1483	0,1478	0,1483	0,16
	Total	15	393 940	0,1488	0,0016	0,0004	0,1480	0,1497	0,1473	0,1511	1,08
C_Spir_3zi	1	5	826 837	0,0238	0,0001	0,0000	0,0237	0,0239	0,0237	0,0239	0,31

C_Spir_2zi α	2	5	835 423	0,0240	0,0000	0,0000	0,0240	0,0240	0,0240	0,0240	0,02
	3	5	829 657	0,0238	0,0000	0,0000	0,0238	0,0238	0,0238	0,0238	0,02
	Total	15	830 639	0,0238	0,0001	0,0000	0,0238	0,0239	0,0237	0,0240	0,40
	1	5	820 508	0,0242	0,0000	0,0000	0,0241	0,0242	0,0241	0,0242	0,14
	2	5	813 770	0,0243	0,0000	0,0000	0,0243	0,0244	0,0243	0,0244	0,03
	3	5	803 794	0,0237	0,0000	0,0000	0,0236	0,0237	0,0236	0,0237	0,09
	Total	15	812 691	0,0241	0,0003	0,0001	0,0239	0,0242	0,0236	0,0244	1,24

Tabelul A13.6. Rezultatele determinării robusteții metodei HPLC de dozare a OrK și Spir din pulbere combinată în procesul de validare a metodei

Robustetea_HPLC							
	Nr	1	2	3	Xmed	SD	RSD
Faza mobila	S_OrK_1	378201	378212	378224	378212	11.5	0.003
	S_OrK_2	368202	367856	368147	368068	185.9	0.051
	S_OrK_3	369148	365874	368714	367912	1778.2	0.483
	C_OrK_g_1	0.1531	0.1531	0.1531	0.1531	0.00000	0.003
	C_OrK_g_2	0.1490	0.1489	0.1490	0.1490	0.00008	0.051
	C_OrK_g_3	0.1494	0.1481	0.1492	0.1489	0.00072	0.483
Debit 1.1ml/min	S_OrK_1	427120	427121	427132	427124	6.7	0.002
	S_OrK_2	412547	414897	414895	414113	1356.2	0.327
	S_OrK_3	407132	407120	407121	407124	6.7	0.002
	C_OrK_g_1	0.1494	0.1481	0.1492	0.1489	0.00072	0.483
	C_OrK_g_2	0.1527	0.1527	0.1527	0.1527	0.00000	0.002
	C_OrK_g_3	0.1475	0.1483	0.1483	0.1480	0.00048	0.327
Faza mobila	S_Spir_1	1103756	1103867	1103765	1103796	61.7	0.006
	S_Spir_2	1102589	1102767	1102866	1102740.7	140.4	0.013
	S_Spir_3	1101746	1101857	1101789	1101797.3	56.0	0.005
	C_Spir_g_1	0.0245	0.0245	0.0245	0.0245	0.00000	0.006
	C_Spir_g_2	0.0245	0.0245	0.0245	0.0245	0.00000	0.013
	C_Spir_g_3	0.0245	0.0245	0.0245	0.0245	0.00000	0.005
Debit 1.1ml/min	S_Spir_1	1101746	1101857	1101789	1101797.3	56.0	0.005
	S_Spir_2	1004493	1004475	1004585	1004517.7	59.0	0.006
	S_Spir_3	1004258	1004879	1004689	1004608.7	318.2	0.032
	C_Spir_g_1	0.0245	0.0245	0.0245	0.0245	0.00000	0.005
	C_Spir_g_2	0.0245	0.0245	0.0245	0.0245	0.00000	0.006
	C_Spir_g_3	0.0245	0.0245	0.0245	0.0245	0.00001	0.032

Anexa 14. Rezultatele metodelor de dozare SA

Tabelul A14.1. Evaluarea statistică a rezultatelor dozării prin metode chimice a AspMg și AspK

Parametri\ SA		C_AspMg_Comp_g			C_AspK_Neutr_g		
Seria		1	2	3	1	2	3
N		5	5	5	5	5	5
Media, $\bar{x}$		0,1588	0,1594	0,1588	0,1398	0,1398	0,1390
95% Î	Limita de jos	0,1574	0,1587	0,1572	0,1376	0,1366	0,1370
	Limita de sus	0,1602	0,1601	0,1604	0,1420	0,1430	0,1410
5% Trimmed Mean		0,1588	0,1594	0,1588	0,1398	0,1398	0,1390
Mediana		0,1590	0,1590	0,1590	0,1400	0,1410	0,1390
Abaterea medie		0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Abaterea standard		0,0011	0,0005	0,0013	0,0018	0,0026	0,0016
Minimum		0,1570	0,1590	0,1570	0,1380	0,1370	0,1370
Maximum		0,1600	0,1600	0,1600	0,1420	0,1420	0,1410
Domeniul, R		0,0030	0,0010	0,0030	0,0040	0,0050	0,0040
Interquartile Range, IQR		0,0015	0,0010	0,0025	0,0035	0,0050	0,0030
RSD		0,69	0,34	0,82	1,28	1,85	1,14
Abaterea standard a mediei		0,00049	0,00024	0,00058	0,00080	0,00116	0,00071
p>0.05		0,584			0,777		

Metode chimice de dozare a AspMg și AspK											
Dozare		N	C media SA		SD	SD a mediei	Intervalul de încredere de 95%		Valoarea minimă	Valoare a maximă	RSD
							Limita de jos	Limita de sus			
AspK_g	1	5	0,1398		0,0008	0,1376	0,1420	0,1380	0,1420	1,28	0,57
	2	5	0,1398		0,0012	0,1366	0,1430	0,1370	0,1420	1,85	0,83
	3	5	0,1390		0,0007	0,1370	0,1410	0,1370	0,1410	1,14	0,51
AspMg_g	1	5	0,1588		0,0005	0,1574	0,1602	0,1570	0,1600	0,69	0,31
	2	5	0,1594		0,0002	0,1587	0,1601	0,1590	0,1600	0,34	0,15
	3	5	0,1588		0,0006	0,1572	0,1604	0,1570	0,1600	0,82	0,37
AspK_%	1	5	99,74		0,5650	98,1752	101,3128	98,47	101,15	1,27	0,57
	2	5	100,06		0,7663	97,9303	102,1857	98,20	101,64	1,71	0,77
	3	5	99,29		0,4830	97,9508	100,6332	98,15	100,84	1,09	0,49
AspMg_%	1	5	100,35		0,2676	99,6090	101,09	99,37	101,01	0,60	0,27
	2	5	100,75		0,2240	100,1241	101,36	100,41	101,53	0,50	0,22
	3	5	100,37		0,3207	99,4796	101,26	99,38	101,03	0,71	0,32

Tabelul A14.2. Evaluarea statistică a rezultatelor dozării prin metoda AES/AAS a SA (AspK, OrK și AspMg)

Parametri\ SA		AAS_K_g			AAS_Mg_g		
Seria		1	2	3	4	5	6
N		4	4	4	4	4	4
Media, $\bar{x}$		0,0623	0,0623	0,0620	0,01300	0,01303	0,01300
95% Î	Limita de jos	0,0607	0,0615	0,0620	0,01261	0,01279	0,01282
	Limita de sus	0,0638	0,0630	0,0620	0,01339	0,01326	0,01318
5% Trimmed Mean		0,0623	0,0622	0,0620	0,01299	0,01303	0,01300
Mediana		0,0625	0,0620	0,0620	0,01295	0,01310	0,01300
Abaterea medie		0,000	0,000	0,000	0,00000	0,00000	0,00000
Abaterea standard		0,00096	0,00050	0,00000	0,00024	0,00015	0,00012
Minimum		0,0610	0,0620	0,0620	0,01280	0,01280	0,01290
Maximum		0,0630	0,0630	0,0620	0,01330	0,01310	0,01310
Domeniul, R		0,00	0,00	0,00	0,00050	0,00030	0,00020
Interquartile Range, IQR		0,00	0,00	0,00	0,00045	0,00023	0,00020
RSD		1,54	0,80	0,00	1,88	1,15	0,89
Abaterea standard a mediei		0,00048	0,00025	0,00000	0,00012	0,00008	0,00006
P>0.05		0,811			0,974		

Tabelul A14.3. Evaluarea statistică a rezultatelor dozării prin metoda spectrofotometrică a SA (OrK și Spir)

Parametri\ SA		C_1_OrK_Spec_ g			C_Spir_Spec_ g		
Seria		1	2	3	1	2	3
N		5	5	5	5	5	5
Media, $\bar{x}$		0,1501	0,1486	0,1504	0,0237	0,0238	0,0240
95% Î	Limita de jos	0,1487	0,1471	0,1478	0,0233	0,0235	0,0237
	Limita de sus	0,1515	0,1501	0,1530	0,0242	0,0241	0,0243
5% Trimmed Mean		0,1501	0,1486	0,1503	0,0237	0,0238	0,0240
Mediana		0,1496	0,1482	0,1491	0,0237	0,0239	0,0240
Abaterea medie		0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Abaterea standard		0,0011	0,0012	0,0021	0,0004	0,0002	0,0002
Minimum		0,1492	0,1475	0,1489	0,0232	0,0234	0,0237
Maximum		0,1518	0,1501	0,1537	0,0242	0,0239	0,0243
Domeniul, R		0,0027	0,0026	0,0047	0,0010	0,0005	0,0006
Interquartile Range, IQR		0,0020	0,0024	0,0035	0,0005	0,0003	0,0004
RSD		0,76	0,82	1,37	1,51	0,94	0,93
Abaterea standard a mediei		0,00051	0,00055	0,00092	0,00016	0,00010	0,00010
p>0.05		0,175			0,235		

Tabelul A14.4. Evaluarea statistică a rezultatelor dozării prin metoda HPLC a SA (OrK și Spir)

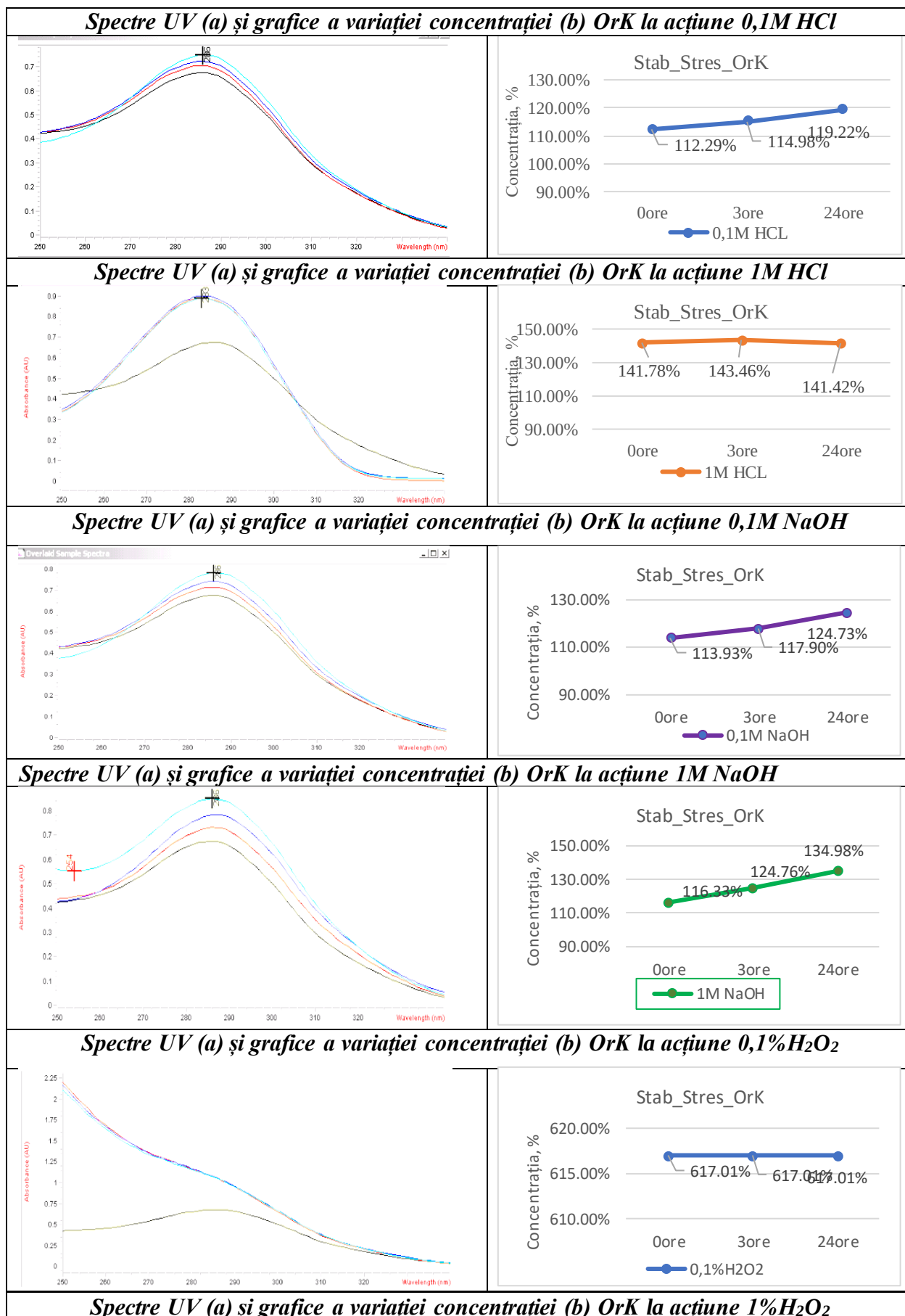
Parametri\ SA		C_OrK_HPLC_g			C_Spir_HPLC_g		
Seria		1	2	3	1	2	3
N		5	5	5	5	5	5
Media, $\bar{x}$		0.1516	0.1504	0.1510	0.0238	0.0239	0.0239
95% Î	Limita de jos	0.1494	0.1482	0.1490	0.0237	0.0238	0.0238
	Limita de sus	0.1539	0.1526	0.1531	0.0240	0.0240	0.0240
5% Trimmed Mean		0.1517	0.1504	0.1511	0.0238	0.0239	0.0239
Mediana		0.1517	0.1492	0.1521	0.0238	0.0240	0.0238
Abaterea medie		0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Abaterea standard		0.0018	0.0018	0.0017	0.0001	0.0001	0.0001
Minimum		0.1493	0.1491	0.1484	0.0237	0.0238	0.0238
Maximum		0.1537	0.1527	0.1522	0.0240	0.0240	0.0240
Domeniul, R		0.0044	0.0036	0.0037	0.0003	0.0002	0.0002
Interquartile Range, IQR		0.0035	0.0032	0.0028	0.0002	0.0001	0.0001
RSD		1.20	1.17	1.10	0.55	0.32	0.32
Abaterea standard a mediei		0.00081	0.00079	0.00074	0.00006	0.00003	0.00003
p>0.05		0.554			1.554		

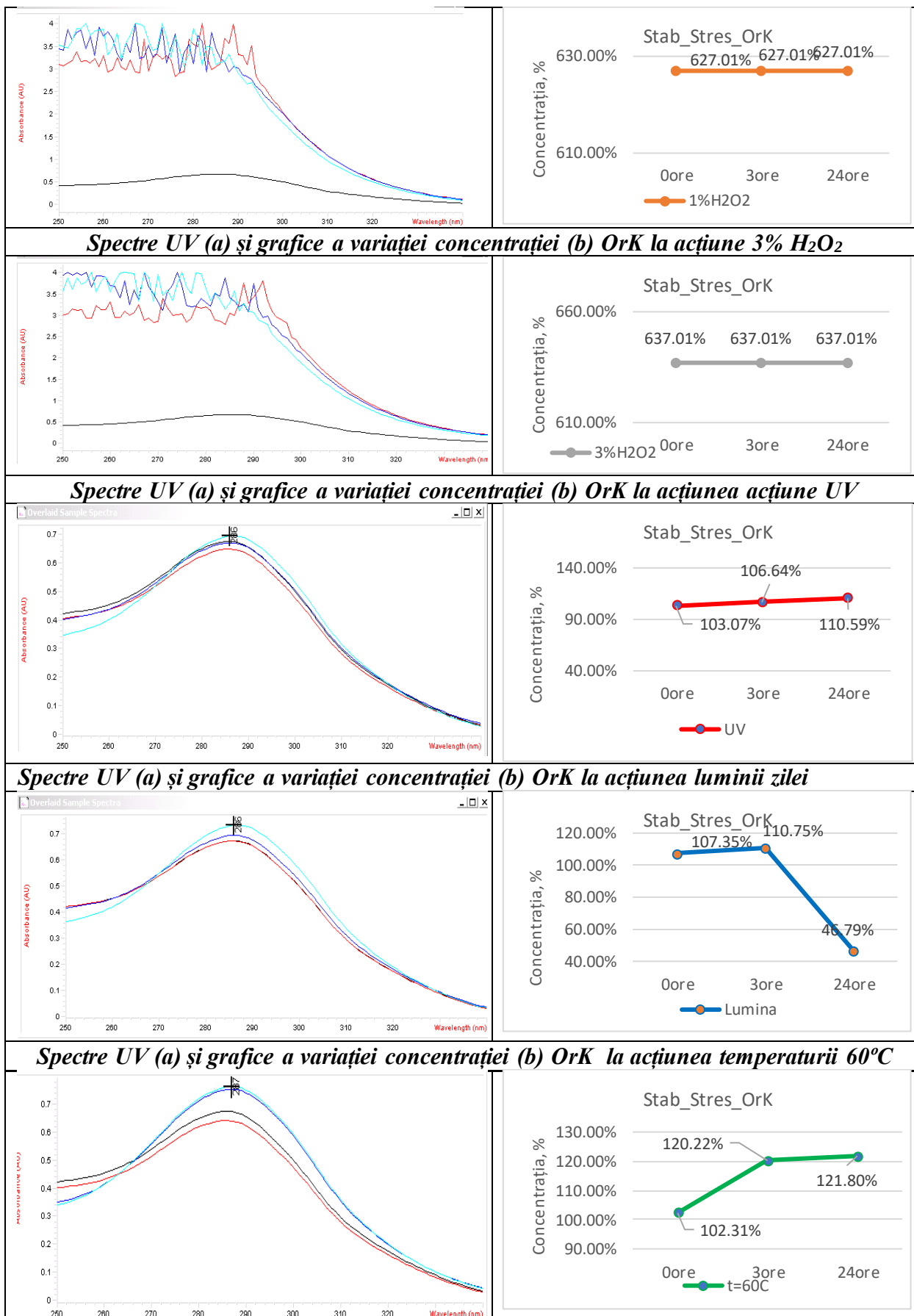
Anexa 15. Evaluarea stabilității pulberii combinate în condiții de stres

Tabelul A15.1. Variațiile concentrației OrK și a Spir în diverse condiții de stres

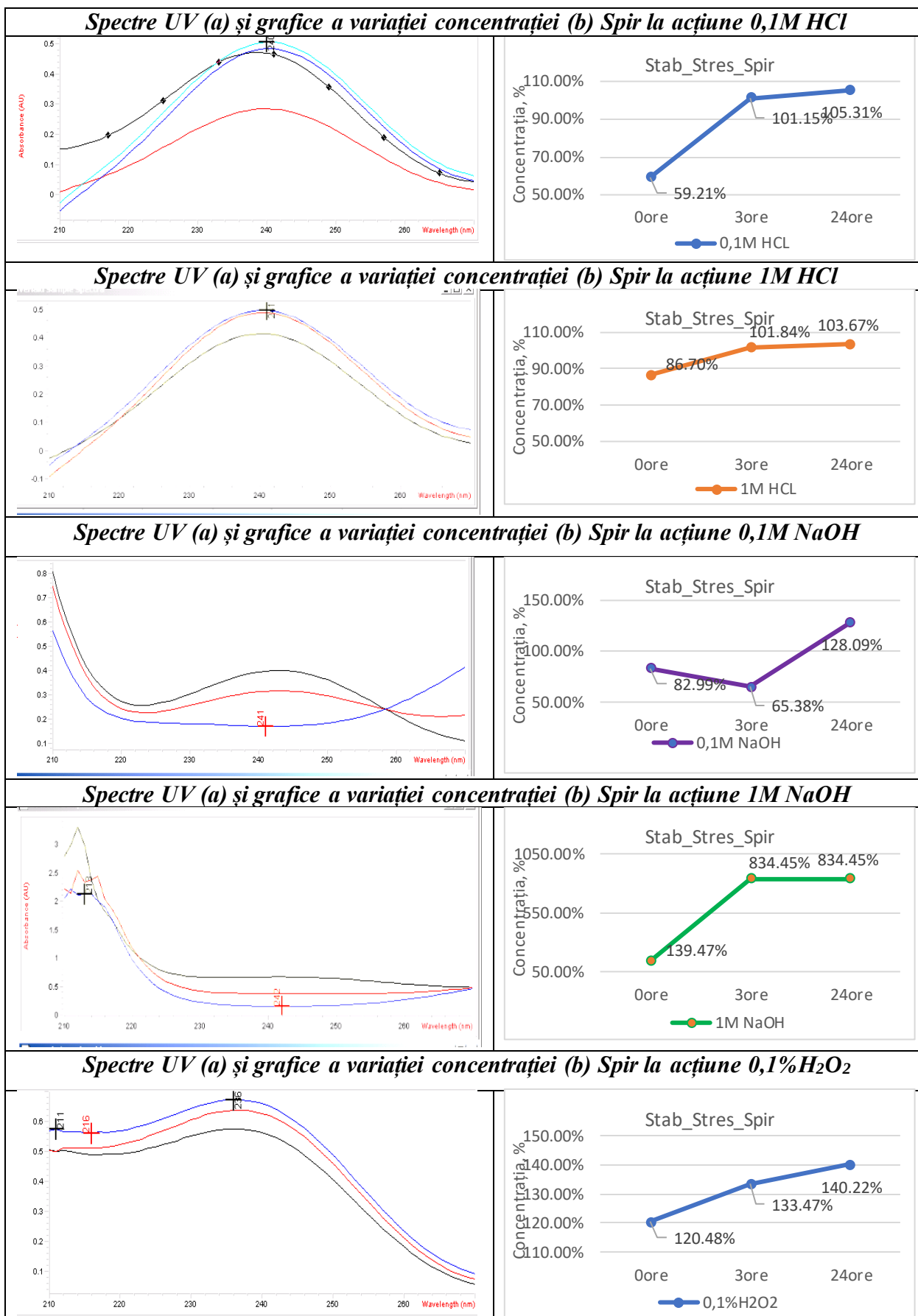
	t, min	Orotat de potasiu			Spironolactonă		
		AxMed	C, %	C, g	AxMed	C, %	C, g
0,1M HCl	0min	0.705	112.29	0.168	0.284	59.21	0.0142
	3ore	0.722	114.98	0.172	0.485	101.15	0.0243
	24ore	0.747	119.09	0.179	0.505	105.31	0.0253
1M HCl	0min	0.890	141.78	0.213	0.416	86.70	0.0208
	3ore	0.990	143.46	0.215	0.488	101.84	0.0244
	24ore	0.885	141.00	0.212	0.497	103.67	0.0249
0,1M NaOH	0min	0.715	113.93	0.171	0.398	82.99	0.0199
	3ore	0.751	119.70	0.180	0.313	65.38	0.0157
	24ore	0.781	124.52	0.187	0.614	128.09	0.0307
1M NaOH	0min	0.730	116.33	0.174	0.669	139.47	0.0335
	3ore	0.730	124.76	0.187	4.000	834.44	0.200
	24ore	0.783	134.97	0.202	4.000	834.44	0.200
0,1% H ₂ O ₂	0min	4.000	834.44	0.200	0.578	120.48	0.0289
	3ore	4.000	834.44	0.200	0.640	133.47	0.0320
	24ore	4.000	834.44	0.200	0.672	140.22	0.0337
UV	0min	0.587	93.50	0.140	0.467	97.35	0.0234
	3ore	0.669	106.64	0.160	0.472	98.46	0.0236
	24ore	0.693	110.46	0.166	0.477	99.49	0.0239
Lumina	0min	0.674	107.35	0.161	0.472	98.55	0.0237
	3ore	0.695	110.75	0.166	0.471	98.26	0.0236
	24ore	0.734	117.00	0.175	0.495	103.19	0.0248
t=60C	0min	0.642	102.31	0.153	0.468	878.25	0.2108
	3ore	0.755	120.22	0.180	0.468	97.61	0.0234
	24ore	0.768	122.23	0.183	0.582	121.35	0.0291

Tabelul A15.2. Spectrele UV (a) și graficele variației concentrației (b) OrK în condițiile acțiunii factorilor de stres

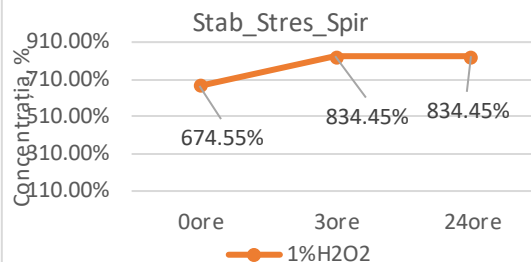
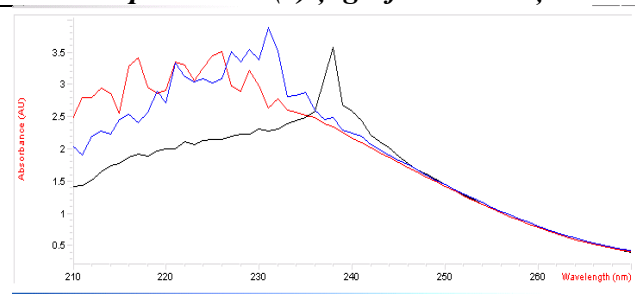




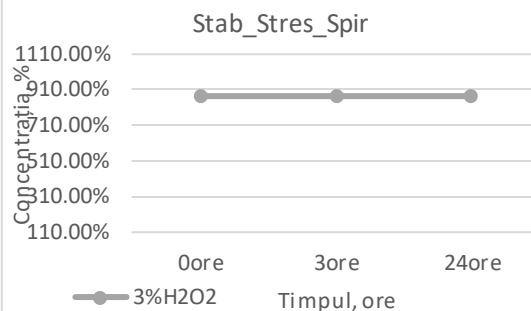
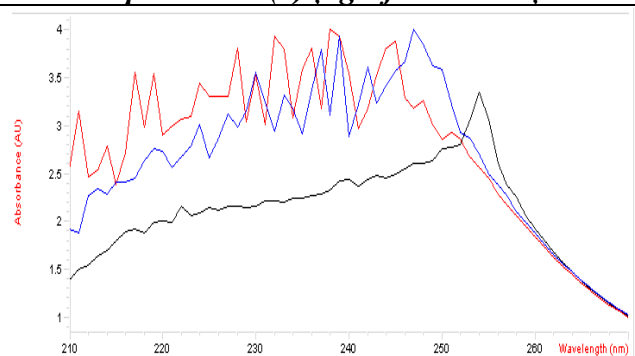
Tabelul A15.3. Spectre UV (a) și grafice a variației concentrației (b) Spir în condițiile acțiunii factorilor de stres



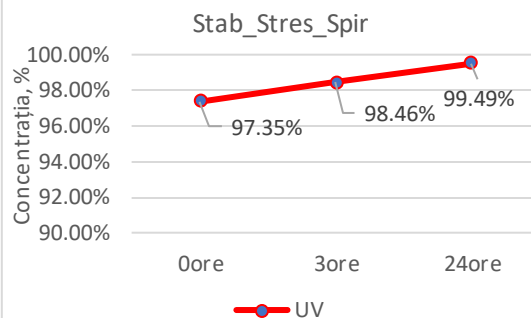
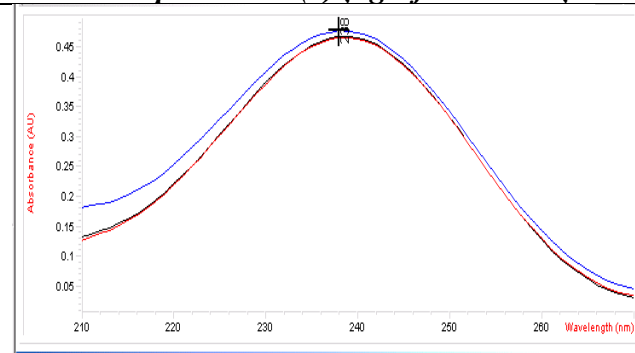
Spectre UV (a) și grafice a variației concentrației (b) Spir la acțiune 1% H₂O₂



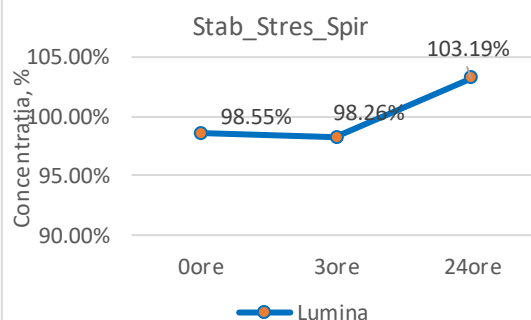
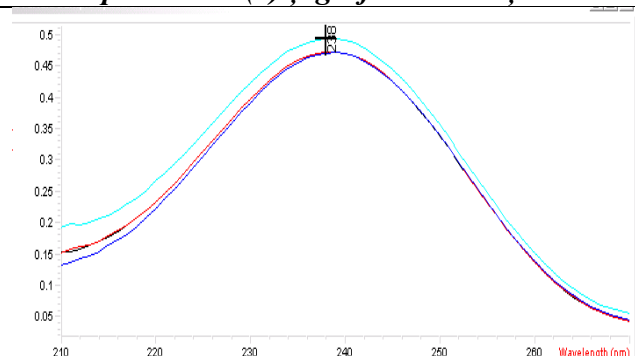
Spectre UV (a) și grafice a variației concentrației (b) Spir la acțiune 3% H₂O₂



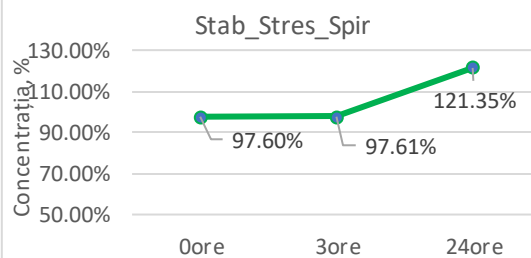
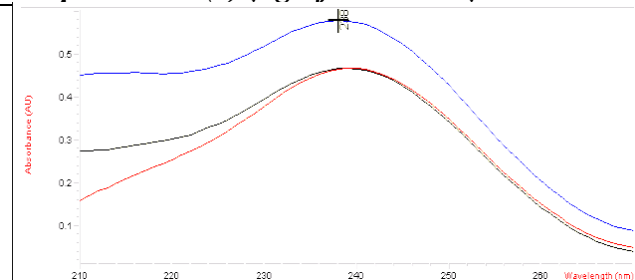
Spectre UV (a) și grafice a variației concentrației (b) Spir la acțiunea UV



Spectre UV (a) și grafice a variației concentrației (b) Spir la acțiunea luminii zilei



Spectre UV (a) și grafice a variației concentrației (b) Spir la acțiunea temperaturii 60°C



Tabelul A15.3. Prelucrarea statistica concentrațiilor substanțelor active (API) în pulberea combinată în funcție de condițiile de stabilitate: 60 °C și 40°

		N	C media API, g	SD	SD a mediei	Intervalul de încredere de 95%		Valoarea minimă	Valoarea maximă	RSD
						Limita de jos	Limita de sus			
SA/zi	Seria	t=60 °C								
AspMg_60C_1zi	S1	3	0.1564	0.0021	0.0012	0.1513	0.1616	0.1541	0.1576	1.32
	S2	3	0.1567	0.0011	0.0006	0.1541	0.1593	0.1555	0.1573	0.67
	S3	3	0.1585	0.0021	0.0012	0.1534	0.1636	0.1573	0.1609	1.30
AspMg_60C_12zi	S1	3	0.1549	0.0010	0.0006	0.1524	0.1574	0.1537	0.1555	0.66
	S2	3	0.1561	0.0018	0.0010	0.1517	0.1606	0.1544	0.1579	1.15
	S3	3	0.1564	0.0010	0.0006	0.1539	0.1589	0.1558	0.1576	0.65
AspMg_60C_24zi	S1	3	0.1556	0.0010	0.0006	0.1530	0.1581	0.1550	0.1568	0.67
	S2	3	0.1568	0.0010	0.0006	0.1543	0.1593	0.1556	0.1574	0.64
	S3	3	0.1554	0.0028	0.0016	0.1485	0.1623	0.1524	0.1579	1.79
AspMg_60C_36zi	S1	3	0.1543	0.0037	0.0021	0.1450	0.1635	0.1501	0.1573	2.41
	S2	3	0.1550	0.0021	0.0012	0.1497	0.1602	0.1525	0.1562	1.36
	S3	3	0.1524	0.0031	0.0018	0.1447	0.1601	0.1506	0.1560	2.04
AspMg_60C_48zi	S1	3	0.1532	0.0031	0.0018	0.1454	0.1610	0.1514	0.1568	2.04
	S2	3	0.1538	0.0036	0.0021	0.1449	0.1627	0.1502	0.1574	2.32
	S3	3	0.1542	0.0031	0.0018	0.1464	0.1620	0.1524	0.1579	2.04
AspMg_60C_60zi	S1	3	0.1520	0.0021	0.0012	0.1469	0.1572	0.1508	0.1544	1.36
	S2	3	0.1533	0.0031	0.0018	0.1456	0.1611	0.1515	0.1569	2.04
	S3	3	0.1529	0.0027	0.0016	0.1462	0.1597	0.1506	0.1559	1.79
AspK_60C_1zi	S1	3	0.1395	0.0000	0.0000	0.1395	0.1395	0.1395	0.1395	0.00
	S2	3	0.1377	0.0031	0.0018	0.1301	0.1453	0.1344	0.1404	2.22
	S3	3	0.1386	0.0011	0.0006	0.1358	0.1413	0.1373	0.1392	0.79
AspK_60C_12zi	S1	3	0.1318	0.0034	0.0020	0.1234	0.1402	0.1298	0.1357	2.57
	S2	3	0.1339	0.0059	0.0034	0.1192	0.1486	0.1280	0.1398	4.41
	S3	3	0.1320	0.0020	0.0011	0.1272	0.1369	0.1301	0.1340	1.48
AspK_60C_24zi	S1	3	0.1265	0.0035	0.0020	0.1179	0.1351	0.1225	0.1285	2.74
	S2	3	0.1279	0.0029	0.0017	0.1207	0.1351	0.1247	0.1304	2.27
	S3	3	0.1274	0.0020	0.0012	0.1224	0.1324	0.1254	0.1294	1.57
AspK_60C_36zi	S1	3	0.1294	0.0020	0.0011	0.1245	0.1342	0.1274	0.1313	1.51
	S2	3	0.1282	0.0023	0.0013	0.1224	0.1339	0.1255	0.1295	1.80
	S3	3	0.1272	0.0011	0.0006	0.1244	0.1299	0.1259	0.1278	0.86
AspK_60C_48zi	S1	3	0.1252	0.0030	0.0017	0.1177	0.1327	0.1226	0.1285	2.41
	S2	3	0.1249	0.0060	0.0035	0.1100	0.1398	0.1196	0.1314	4.81
	S3	3	0.1267	0.0046	0.0027	0.1153	0.1382	0.1214	0.1294	3.64
AspK_60C_60zi	S1	3	0.1175	0.0046	0.0026	0.1061	0.1288	0.1122	0.1201	3.88
	S2	3	0.1200	0.0012	0.0007	0.1172	0.1229	0.1187	0.1207	0.96
	S3	3	0.1147	0.0012	0.0007	0.1118	0.1175	0.1140	0.1160	1.01
OrK_60C_1zi	S1	5	0.1518	0.0002	0.0001	0.1515	0.1520	0.1514	0.1519	0.12
	S2	5	0.1489	0.0001	0.0000	0.1488	0.1490	0.1488	0.1490	0.06
	S3	5	0.1476	0.0009	0.0004	0.1465	0.1487	0.1467	0.1490	0.58
OrK_60C_12zi	S1	5	0.1509	0.0001	0.0001	0.1507	0.1510	0.1507	0.1510	0.08
	S2	5	0.1514	0.0001	0.0000	0.1513	0.1515	0.1513	0.1515	0.04
	S3	5	0.1416	0.0010	0.0004	0.1404	0.1428	0.1403	0.1423	0.68
OrK_60C_24zi	S1	5	0.1496	0.0001	0.0000	0.1495	0.1498	0.1495	0.1498	0.07
	S2	5	0.1495	0.0002	0.0001	0.1493	0.1497	0.1492	0.1497	0.12
	S3	5	0.1559	0.0001	0.0000	0.1558	0.1560	0.1558	0.1559	0.03
OrK_60C_36zi	S1	5	0.1496	0.0001	0.0001	0.1494	0.1497	0.1493	0.1497	0.09
	S2	5	0.1519	0.0002	0.0001	0.1516	0.1522	0.1515	0.1521	0.14

		N	C media API, g	SD	SD a mediei	Intervalul de încredere de 95%		Valoarea minimă	Valoarea maximă	RSD
						Limita de jos	Limita de sus			
	S3	5	0.1704	0.0001	0.0001	0.1702	0.1705	0.1701	0.1705	0.09
OrK_60C_48zi	S1	5	0.1511	0.0003	0.0002	0.1507	0.1515	0.1505	0.1514	0.23
	S2	5	0.1540	0.0003	0.0001	0.1536	0.1544	0.1537	0.1544	0.20
	S3	5	0.1520	0.0002	0.0001	0.1517	0.1522	0.1517	0.1522	0.13
OrK_60C_60zi	S1	5	0.1431	0.0012	0.0005	0.1416	0.1446	0.1418	0.1446	0.84
	S2	5	0.1516	0.0006	0.0002	0.1509	0.1523	0.1508	0.1522	0.37
	S3	5	0.1860	0.0010	0.0004	0.1848	0.1872	0.1850	0.1876	0.51
Spir_60C_1zi	S1	5	0.0230	0.0000	0.0000	0.0230	0.0230	0.0230	0.0230	0.00
	S2	5	0.0230	0.0000	0.0000	0.0230	0.0230	0.0230	0.0230	0.00
	S3	5	0.0240	0.0000	0.0000	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240	0.00
Spir_60C_12zi	S1	5	0.0220	0.0000	0.0000	0.0220	0.0220	0.0220	0.0220	0.00
	S2	5	0.0230	0.0000	0.0000	0.0230	0.0230	0.0230	0.0230	0.00
	S3	5	0.0290	0.0000	0.0000	0.0290	0.0290	0.0290	0.0290	0.00
Spir_60C_24zi	S1	5	0.0230	0.0000	0.0000	0.0230	0.0230	0.0230	0.0230	0.00
	S2	5	0.0230	0.0000	0.0000	0.0230	0.0230	0.0230	0.0230	0.00
	S3	5	0.0200	0.0112	0.0050	0.0061	0.0339	0.0000	0.0250	55.90
Spir_60C_36zi	S1	5	0.0240	0.0000	0.0000	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240	0.00
	S2	5	0.0220	0.0000	0.0000	0.0220	0.0220	0.0220	0.0220	0.00
	S3	5	0.0270	0.0000	0.0000	0.0270	0.0270	0.0270	0.0270	0.00
Spir_60C_48zi	S1	5	0.0230	0.0000	0.0000	0.0230	0.0230	0.0230	0.0230	0.00
	S2	5	0.0210	0.0000	0.0000	0.0210	0.0210	0.0210	0.0210	0.00
	S3	5	0.0250	0.0000	0.0000	0.0250	0.0250	0.0250	0.0250	0.00
Spir_60C_60zi	S1	5	0.0244	0.0005	0.0002	0.0237	0.0251	0.0240	0.0250	2.24
	S2	5	0.0232	0.0004	0.0002	0.0226	0.0238	0.0230	0.0240	1.93
	S3	5	0.0282	0.0018	0.0008	0.0260	0.0304	0.0250	0.0290	6.34
SA/zi	Seria	t=40 °C								
AspMg_40C_1zi	S1	3	0.1564	0.0021	0.0012	0.1512	0.1616	0.1540	0.1576	1.33
	S2	3	0.1567	0.0010	0.0006	0.1541	0.1593	0.1555	0.1573	0.66
	S3	3	0.1585	0.0021	0.0012	0.1533	0.1637	0.1573	0.1609	1.31
AspMg_40C_46zi	S1	3	0.1558	0.0010	0.0006	0.1532	0.1584	0.1546	0.1564	0.67
	S2	3	0.1561	0.0027	0.0016	0.1493	0.1629	0.1531	0.1585	1.76
	S3	3	0.1549	0.0010	0.0006	0.1523	0.1575	0.1537	0.1555	0.67
AspMg_40C_92zi	S1	3	0.1538	0.0021	0.0012	0.1486	0.1590	0.1526	0.1562	1.35
	S2	3	0.1544	0.0010	0.0006	0.1518	0.1570	0.1532	0.1550	0.67
	S3	3	0.1549	0.0028	0.0016	0.1479	0.1618	0.1524	0.1579	1.80
AspMg_40C_138zi	S1	3	0.1529	0.0027	0.0016	0.1461	0.1597	0.1505	0.1559	1.80
	S2	3	0.1551	0.0010	0.0006	0.1525	0.1577	0.1545	0.1563	0.67
	S3	3	0.1547	0.0010	0.0006	0.1521	0.1573	0.1541	0.1559	0.67
AspMg_40C_184zi	S1	3	0.1537	0.0018	0.0010	0.1494	0.1581	0.1520	0.1555	1.14
	S2	3	0.1543	0.0010	0.0006	0.1518	0.1567	0.1537	0.1554	0.64
	S3	3	0.1535	0.0027	0.0016	0.1468	0.1602	0.1506	0.1559	1.76
AspMg_40C_230zi	S1	3	0.1537	0.0031	0.0018	0.1461	0.1613	0.1502	0.1555	1.99
	S2	3	0.1536	0.0021	0.0012	0.1484	0.1588	0.1524	0.1560	1.35
	S3	3	0.1544	0.0010	0.0006	0.1518	0.1570	0.1538	0.1556	0.67
AspK_40C_1zi	S1	3	0.1395	0.0000	0.0000	0.1395	0.1395	0.1395	0.1395	0.00
	S2	3	0.1377	0.0031	0.0018	0.1301	0.1453	0.1344	0.1404	2.22
	S3	3	0.1386	0.0011	0.0006	0.1358	0.1413	0.1373	0.1392	0.79
AspK_40C_46zi	S1	3	0.1384	0.0050	0.0029	0.1259	0.1509	0.1337	0.1437	3.64
	S2	3	0.1399	0.0020	0.0012	0.1349	0.1449	0.1379	0.1419	1.43
	S3	3	0.1392	0.0033	0.0019	0.1309	0.1476	0.1373	0.1431	2.41
AspK_40C_92zi	S1	3	0.1352	0.0023	0.0013	0.1296	0.1408	0.1339	0.1378	1.67

		N	C media API, g	SD	SD a mediei	Intervalul de încredere de 95%		Valoarea minimă	Valoarea maximă	RSD
						Limita de jos	Limita de sus			
	S2	3	0.1384	0.0020	0.0012	0.1334	0.1434	0.1364	0.1404	1.45
	S3	3	0.1360	0.0050	0.0029	0.1237	0.1484	0.1314	0.1413	3.66
AspK_40C_138zi	S1	3	0.1304	0.0041	0.0023	0.1203	0.1405	0.1258	0.1336	3.12
	S2	3	0.1288	0.0012	0.0007	0.1259	0.1316	0.1281	0.1301	0.90
	S3	3	0.1258	0.0020	0.0011	0.1209	0.1306	0.1238	0.1277	1.55
AspK_40C_184zi	S1	3	0.1222	0.0030	0.0017	0.1148	0.1297	0.1196	0.1255	2.45
	S2	3	0.1202	0.0030	0.0017	0.1127	0.1277	0.1176	0.1235	2.51
	S3	3	0.1192	0.0041	0.0023	0.1091	0.1293	0.1160	0.1238	3.41
AspK_40C_230zi	S1	3	0.1144	0.0049	0.0028	0.1021	0.1266	0.1098	0.1196	4.31
	S2	3	0.1193	0.0045	0.0026	0.1081	0.1305	0.1141	0.1219	3.77
	S3	3	0.1138	0.0020	0.0011	0.1089	0.1186	0.1118	0.1157	1.71
OrK_40C_1zi	S1	5	0.1518	0.0002	0.0001	0.1515	0.1520	0.1514	0.1519	0.12
	S2	5	0.1489	0.0001	0.0000	0.1488	0.1490	0.1488	0.1490	0.06
	S3	5	0.1476	0.0009	0.0004	0.1465	0.1487	0.1467	0.1490	0.58
OrK_40C_46zi	S1	5	0.1405	0.0002	0.0001	0.1403	0.1407	0.1403	0.1407	0.11
	S2	5	0.1414	0.0003	0.0001	0.1410	0.1417	0.1412	0.1419	0.20
	S3	5	0.1411	0.0002	0.0001	0.1409	0.1413	0.1409	0.1413	0.12
OrK_40C_92zi	S1	5	0.1569	0.0002	0.0001	0.1566	0.1572	0.1568	0.1573	0.14
	S2	5	0.1505	0.0010	0.0004	0.1493	0.1517	0.1487	0.1510	0.64
	S3	5	0.1575	0.0002	0.0001	0.1573	0.1577	0.1572	0.1577	0.10
OrK_40C_138zi	S1	5	0.1513	0.0002	0.0001	0.1511	0.1515	0.1510	0.1515	0.12
	S2	5	0.1476	0.0002	0.0001	0.1474	0.1479	0.1475	0.1479	0.12
	S3	5	0.1377	0.0002	0.0001	0.1375	0.1379	0.1375	0.1379	0.13
OrK_40C_184zi	S1	5	0.1558	0.0006	0.0003	0.1551	0.1566	0.1549	0.1565	0.40
	S2	5	0.1378	0.0002	0.0001	0.1375	0.1381	0.1374	0.1379	0.16
	S3	5	0.1465	0.0003	0.0001	0.1460	0.1469	0.1459	0.1467	0.23
OrK_40C_230zi	S1	5	0.1588	0.0002	0.0001	0.1585	0.1590	0.1586	0.1591	0.13
	S2	5	0.1715	0.0002	0.0001	0.1714	0.1717	0.1713	0.1717	0.09
	S3	5	0.1491	0.0004	0.0002	0.1486	0.1496	0.1488	0.1497	0.25
Spir_40C_1zi	S1	5	0.0232	0.0000	0.0000	0.0232	0.0232	0.0232	0.0232	0.08
	S2	5	0.0230	0.0000	0.0000	0.0230	0.0231	0.0230	0.0231	0.19
	S3	5	0.0243	0.0000	0.0000	0.0243	0.0243	0.0243	0.0243	0.07
Spir_40C_46zi	S1	5	0.0237	0.0000	0.0000	0.0236	0.0237	0.0236	0.0237	0.06
	S2	5	0.0245	0.0000	0.0000	0.0244	0.0245	0.0244	0.0245	0.08
	S3	5	0.0231	0.0000	0.0000	0.0231	0.0231	0.0231	0.0231	0.06
Spir_40C_92zi	S1	5	0.0256	0.0000	0.0000	0.0256	0.0257	0.0256	0.0257	0.11
	S2	5	0.0237	0.0000	0.0000	0.0237	0.0237	0.0237	0.0237	0.09
	S3	5	0.0228	0.0000	0.0000	0.0227	0.0228	0.0227	0.0228	0.07
Spir_138zi	S1	5	0.0255	0.0000	0.0000	0.0255	0.0255	0.0255	0.0255	0.09
	S2	5	0.0232	0.0000	0.0000	0.0232	0.0232	0.0231	0.0232	0.05
	S3	5	0.0251	0.0001	0.0000	0.0250	0.0252	0.0250	0.0252	0.25
Spir_184zi	S1	5	0.0240	0.0001	0.0000	0.0239	0.0241	0.0239	0.0240	0.25
	S2	5	0.0260	0.0000	0.0000	0.0259	0.0260	0.0259	0.0260	0.15
	S3	5	0.0250	0.0001	0.0001	0.0248	0.0252	0.0247	0.0251	0.58
Spir_230zi	S1	5	0.0228	0.0000	0.0000	0.0227	0.0228	0.0227	0.0228	0.10
	S2	5	0.0190	0.0007	0.0003	0.0181	0.0199	0.0186	0.0202	3.70
	S3	5	0.0208	0.0018	0.0008	0.0186	0.0230	0.0200	0.0240	8.57

Tabelul A15.4. Prelucrarea statistică a concentrațiilor SA (API) în pulberea în timp real la 25 °C

	AspK	Xmed, g	Mediana	SD	RSD	95% Interval de încredere		IQR
						Limita de sus	Limita de jos	
0 luni (3.10.2023) 25°C	S1	0.1360	0.1360	0.002125	1.56	0.1413	0.1307	0.004249
	S2	0.1396	0.1403	0.001246	0.89	0.1427	0.1365	0.002158
	S3	0.1391	0.1384	0.003252	2.34	0.1472	0.1310	0.006387
3 luni (5.01.2024) 25°C	S1	0.1382	0.1386	0.001667	1.21	0.1424	0.1341	0.003274
	S2	0.1378	0.1382	0.001662	1.21	0.1419	0.1337	0.003264
	S3	0.1375	0.1371	0.000604	0.44	0.1390	0.1360	0.001047
6 luni (5.04.2024) 25°C	S1	0.1368	0.1383	0.002475	1.81	0.1430	0.1307	0.004287
	S2	0.1393	0.1400	0.001234	0.89	0.1423	0.1362	0.002137
	S3	0.1382	0.1371	0.001885	1.36	0.1429	0.1335	0.003265
9 luni (16.07.2024) 25°C	S1	0.1354	0.1347	0.00432	2.19	0.1461	0.1247	0.008552
	S2	0.1375	0.1382	0.0012	0.87	0.1405	0.1345	0.002078
	S3	0.1393	0.1386	0.003092	2.22	0.1470	0.1316	0.006072
12 luni (18.10.2024) 25°C	S1	0.1335	0.1328	0.003245	2.43	0.1416	0.1254	0.006374
	S2	0.1350	0.1357	0.001234	0.91	0.1381	0.1319	0.002137
	S3	0.1343	0.1364	0.003664	2.73	0.1434	0.1252	0.006346
18 luni (05.04.2025) 25°C	S1	0.1321	0.1327	0.003144	2.38	0.1399	0.1243	0.006174
	S2	0.1332	0.1332	0.002166	1.63	0.1386	0.1278	0.004332
	S3	0.1342	0.1349	0.001227	0.91	0.1372	0.1312	0.002125
22 luni (05.08.2025) 25°C	S1	0.1364	0.1364	0.002182	1.60	0.1418	0.1309	0.004364
	S2	0.1367	0.1367	0.001996	1.46	0.1417	0.1318	0.003992
	S3	0.1323	0.1330	0.001191	0.90	0.1353	0.1294	0.002062
	AspMg	Xmed, g	Mediana	SD	RSD	95% Interval de încredere		IQR
						Limita de sus	Limita de jos	
0 luni (3.10.2023) 25°C	S1	0.1612	0.1600	0.002053	1.27	0.1663	0.1561	0.003555
	S2	0.1571	0.1571	0.001806	1.15	0.1616	0.1526	0.003611
	S3	0.1573	0.1567	0.001028	0.65	0.1599	0.1548	0.001781
3 luni (5.01.2024) 25°C	S1	0.1549	0.1552	0.000527	0.34	0.1562	0.1536	0.000913
	S2	0.1593	0.1593	0.00091	0.57	0.1616	0.1570	0.001821
	S3	0.1562	0.1559	0.000506	0.32	0.1574	0.1549	0.000876
6 luni (5.04.2024) 25°C	S1	0.1548	0.1542	0.001035	0.67	0.1574	0.1523	0.001793
	S2	0.1562	0.1556	0.001032	0.66	0.1587	0.1536	0.001788
	S3	0.1554	0.1557	0.000526	0.34	0.1567	0.1541	0.000911
9 luni (16.07.2024) 25°C	S1	0.1535	0.1529	0.001862	1.21	0.1582	0.1489	0.003578
	S2	0.1594	0.1600	0.001004	0.63	0.1619	0.1569	0.001739
	S3	0.1564	0.1558	0.000978	0.63	0.1588	0.1539	0.001693
12 luni (18.10.2024) 25°C	S1	0.1535	0.1529	0.001026	0.67	0.1560	0.1509	0.001778
	S2	0.1562	0.1556	0.001033	0.66	0.1587	0.1536	0.001788
	S3	0.1546	0.1540	0.001022	0.66	0.1571	0.1520	0.00177
18 luni (05.04.2025) 25°C	S1	0.1544	0.1550	0.000994	0.64	0.1569	0.1519	0.001722
	S2	0.1553	0.1559	0.001046	0.67	0.1579	0.1527	0.001812
	S3	0.1541	0.1546	0.001026	0.67	0.1566	0.1515	0.001778
22 luni (05.08.2025) 25°C	S1	0.1540	0.1533	0.001054	0.68	0.1566	0.1513	0.001826
	S2	0.1525	0.1520	0.000964	0.63	0.1549	0.1501	0.00167
	S3	0.1513	0.1518	0.000996	0.66	0.1537	0.1488	0.001726
	OrK	Xmed, g	Mediana	SD	RSD	95% Interval de încredere		IQR
						Limita de sus	Limita de jos	
0 luni (3.10.2023) 25°C	S1	0.1508	0.1508	0.000153	0.10	0.1510	0.1506	0.000241
	S2	0.1479	0.1480	0.00022	0.15	0.1482	0.1476	0.000358

	AspK	Xmed, g	Mediana	SD	RSD	95% Interval de încredere		IQR
						Limita de sus	Limita de jos	
	S3	0.1484	0.1484	0.0000734	0.05	0.1485	0.1483	0.000141
3 luni (5.01.2024) 25°C	S1	0.1477	0.1479	0.00023	0.16	0.1480	0.1475	0.0004
	S2	0.1463	0.1462	0.000184	0.13	0.1465	0.1461	0.000346
	S3	0.1471	0.1471	0.000168	0.11	0.1473	0.1469	0.000325
6 luni (5.04.2024) 25°C	S1	0.1459	0.1460	0.000749	0.51	0.1468	0.1449	0.001398
	S2	0.1483	0.1483	0.000169	0.11	0.1485	0.1481	0.00032
	S3	0.1442	0.1442	0.0000461	0.03	0.1443	0.1442	0.0000887
9 luni (16.07.2024) 25°C	S1	0.1459	0.1460	0.000314	0.22	0.1463	0.1455	0.000591
	S2	0.1463	0.1463	0.0000917	0.06	0.1464	0.1462	0.000168
	S3	0.1451	0.1451	0.0000628	0.04	0.1451	0.1450	0.000125
12 luni (18.10.2024) 25°C	S1	0.1473	0.1473	0.0000705	0.05	0.1474	0.1472	0.0000981
	S2	0.1450	0.1464	0.003058	2.11	0.1488	0.1412	0.003537
	S3	0.1434	0.1433	0.000148	0.10	0.1436	0.1432	0.000241
18 luni (05.04.2025) 25°C	S1	0.1470	0.1470	0.000209	0.14	0.1473	0.1468	0.000316
	S2	0.1448	0.1449	0.000104	0.07	0.1450	0.1447	0.0002
	S3	0.1483	0.1483	0.0000655	0.04	0.1484	0.1483	0.000121
22 luni (05.08.2025) 25°C	S1	0.1443	0.1444	0.00033	0.23	0.1447	0.1439	0.000642
	S2	0.1437	0.1446	0.001366	0.95	0.1454	0.1420	0.002504
	S3	0.1465	0.1465	0.000307	0.21	0.1469	0.1461	0.000493
	Spir	Xmed, g	Mediana	SD	RSD	95% Interval de încredere		IQR
						Limita de sus	Limita de jos	
0 luni (3.10.2023) 25°C	S1	0.0235	0.0235	0.0000446	0.19	0.0236	0.0235	0.0000699
	S2	0.0239	0.0240	0.000082	0.34	0.0240	0.0238	0.000126
	S3	0.0233	0.0233	0.0000287	0.12	0.0234	0.0233	0.0000567
3 luni (5.01.2024) 25°C	S1	0.0247	0.0247	0.000101	0.41	0.0248	0.0246	0.00015
	S2	0.0240	0.0240	0.000026	0.11	0.0240	0.0239	0.000043
	S3	0.0236	0.0236	0.0000275	0.12	0.0236	0.0235	0.0000416
6 luni (5.04.2024) 25°C	S1	0.0238	0.0238	0.0000286	0.12	0.0238	0.0237	0.0000567
	S2	0.0235	0.0235	0.0000491	0.21	0.0235	0.0234	0.0000874
	S3	0.0239	0.0239	0.0000534	0.22	0.0240	0.0239	0.000092
9 luni (16.07.2024) 25°C	S1	0.0235	0.0235	0.000022	0.09	0.0235	0.0235	0.0000428
	S2	0.0231	0.0231	0.0000204	0.09	0.0231	0.0230	0.0000358
	S3	0.0238	0.0238	0.0000286	0.12	0.0239	0.0238	0.0000517
12 luni (18.10.2024) 25°C	S1	0.0233	0.0233	0.00002	0.09	0.0233	0.0233	0.0000383
	S2	0.0233	0.0233	0.00000952	0.04	0.0233	0.0233	0.0000167
	S3	0.0236	0.0236	0.0000109	0.05	0.0236	0.0236	0.0000205
18 luni (05.04.2025) 25°C	S1	0.0232	0.0233	0.0000185	0.08	0.0233	0.0232	0.0000343
	S2	0.0226	0.0226	0.0000289	0.13	0.0226	0.0226	0.0000458
	S3	0.0225	0.0225	0.0000143	0.06	0.0226	0.0225	0.0000273
22 luni (05.08.2025) 25°C	S1	0.0223	0.0223	0.0000309	0.14	0.0223	0.0222	0.0000549
	S2	0.0222	0.0222	0.000022	0.10	0.0222	0.0222	0.0000365
	S3	0.0229	0.0229	0.0000369	0.16	0.0230	0.0229	0.0000715

Tabelul A15.5. Determinarea termenului de valabilitate

Complexon_Mg					
Real_60C	t	60C	Real_40C	t	40C
	0	0.1576		0	0.1576
	12	0.1571		46	0.1570
	24	0.1578		92	0.1554
	36	0.1559		138	0.1561
	48	0.1547		184	0.1552
	60	0.1542		230	0.1545
K60	0.000		K40	8.2E-05	
	0.000			1.6E-04	
	0.000			7.2E-05	
	0.000			8.5E-05	
	0.000			8.6E-05	
K60med	0.0003		K40med	9.7E-05	
LogKmed	-3.581	3.58	LogKmed	-4.0E+00	4.01
E algebric.	43.761		logK20 alg.	-4.5E+00	
			K20 alg.	3.0E-05	
E grafic	43.761				
			logK20 graf.	-4.5E+00	
tg α	2.286		K20 graf.	3.0E-05	
3	3.190		C-7%	1.5E-01	
-3.58	-4.015		t alg.	2.4E+03	6.55
			t graf.	2.4E+03	6.55

Titr_Formolice_K					
Real_60C	t	60C	Real_40C	t	40C
	0	0.1376		0	0.1376
	12	0.1337		46	0.1398
	24	0.1277		92	0.1383
	36	0.1280		138	0.1286
	48	0.1247		184	0.1201
	60	0.1199		230	0.1192
K60	0.002		K40	0.000	
	0.003			0.000	
	0.002			0.000	
	0.002			0.001	
	0.002			0.001	
K60med	0.002		K40med	0.0003	
logKmed	-2.626	2.626	LogKmed	-3.532	3.532
E algebric.	91.382		logK20 alg.	-4.582	
			K20 alg.	0.000	
E grafic	91.382				
			logK20 graf.	-4.582	
tg α	4.773		K20 graf.	0.000	
3	3.190		C-5%	0.131	
-2.63	-3.532		t alg.	1961.015	5.373
			t graf.	1961.015	5.373

Spectrofotom_OrotK					
Real_60C	t	60C	Real_40C	t	40C
	0	0.1489		0	0.1489
	12	0.1514		46	0.1414
	24	0.1497		92	0.1510
	36	0.1519		138	0.1476
	48	0.1540		184	0.1378
	60	0.1517		230	0.1715
K60	0.00		K40	0.00	
	0.00			0.00	
	0.00			0.00	
	0.00			0.00	
	0.00			0.00	
K60med	0.0006		K40med	0.0002	
LogKmed	-3.20	3.20	LogKmed	-3.77	3.77
E algebric.	57.46		logK20 alg.	-4.43	
			K20 alg.	0.00	
E grafic	57.46				
			logK20 graf.	-4.43	
tg α	3.00		K20 graf.	0.00	
3	3.19		C-5%	0.14	
-3.20	-3.77		t alg.	1383.42	3.79
			t graf.	1383.42	3.79

Spectrofotom_Spir					
Real_60C	t	60C	Real_40C	t	40C
	0	0.0230		0	0.0230
	12	0.0226		46	0.0245
	24	0.0228		92	0.0237
	36	0.0224		138	0.0232
	48	0.0206		184	0.0260
	60	0.0232		230	0.0186
K60	0.00		K40	0.00	
	0.00			0.00	
	0.00			0.00	
	0.00			0.00	
	0.00			0.00	
K60med	0.001		K40med	0.0003	
LogKmed	-2.99	2.99	LogKmed	-3.56	3.56
E algebric.	57.38		logK20 alg.	-4.22	
			K20 alg.	0.00	
E grafic	57.38				
			logK20 graf.	-4.22	
tg α	3.00		K20 graf.	0.00	
3	3.19		C-5%	0.02	
-2.989769834	-3.56		t alg.	848.44	2.32
			t graf.	848.44	2.32

Anexa 16. Monografia farmaceutică a produsului medicamentos „Kaliumcell”, pulbere pentru administrare orală.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Centrul de dezvoltare a Medicamentului
mun. Chișinău, Republica Moldova

APROB

Prorector pentru activitatea de cercetare,

dr. hab. șt. med., conf. univ.,

Jana CHIHAI

„23” septembrie 2025

MONOGRAFIE FARMACEUTICĂ

„Kaliumcell”
pulbere pentru administrare orală

MF MD-USMF 08/ 7/3

„Kaliumcell”
pulvis peroralis

Se pune în aplicare prima dată

Pusă în aplicare din

” ” 20

Valabilă până la

” ” 20

Prezenta Monografie Farmaceutică reglementează calitatea produsului combinat tetracomponent „Kaliumcell”, ce prezintă o combinație dintre substanțele active: aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu, spironolactonă și excipienți (celuloza microcristalină, acid stearic, aromatizant) sub formă de pulbere pentru administrare orală, utilizat în calitate de preparat medicamentos pentru uz intern. Acest produs medicamentos combinat trebuie să corespundă cerințelor indicate în Ph. Eur X, 0,1/2020:1165 „Pulveres perorales”, 01/2018:0672 „Powders and granules for oral solutions and suspensions”.

Proprietatea USMF “Nicolae Testemițanu”

Reproducerea interzisă

Compoziția pentru un sachet:

Denumirea materiei prime	Cantitatea, g	Condiții de calitate
Aspartat de potasiu semihidrat	0,140	Ph. Eur.

Aspartat de magneziu dihidrat	0,158	Ph. Eur.
Orotat de potasiu	0,150	Ph. Eur.
Spironolactonă	0,024	Ph. Eur.
Celuloza microcristalină	1,506	Ph. Eur.
Acid stearic	0,02	Ph. Eur.
Aromatizant	0,002	Ph. Eur.
TOTAL	2,0	

Tehnologia de preparare a pulberii: la mojar se pulverizează celuloză microcristalină pentru a acoperi porii mojarului în totalitate, se trece pe o capsulă de hârtie, lăsând o cantitate mică la mojar. Treptat se adaugă acidul stearic, spironolactonă, orotatul de potasiu, aspartatul de potasiu, aspartatul de magneziu și aromatizant. Pulberea obținută se trituează, apoi se amestecă bine cu restul celulozei microcristaline până la omogenitate.

Proprietatea USMF "Nicolae Testemițanu"

Reproducerea interzisă

SPECIFICAȚIE
pentru produsul farmaceutic
«Kaliumcell», pulbere combinată pentru administrarea orală

Caracteristici	Metode de analiză	Condiții de admisibilitate
1	2	3
Descriere	Control organoleptic	Pulbere fină, omogenă, albă sau cu nuanță gălbuie, fără aglomerări vizibile, formează o suspensie opalescentă la dizolvare în apă. Trebuie să corespundă cerințelor indicate în <i>Ph. Eur. 10.0 „Pulveres perorales”</i> .
Aspectul soluției	Control organoleptic	Lichid opalescent, incolor sau slab gălbuie, se admite prezența precipitatului. Trebuie să corespundă cerințelor indicate în <i>Ph. Eur. 10. 2.2.1.; Ph. Eur. 10. 2.2.2</i>
Identificare:	1. Reacțiile chimice A. Reacția pentru ionul potasiu cu acid tartric; B. Reacția pentru ionul potasiu cu hexanitrocobaltat (III) de sodiu-soluție <i>Ph. Eur. 2.3.1.</i> C. Reacția pentru	Reacțiile chimice caracteristice pentru ioni și grupele funcționale trebuie să corespundă cerințelor și să posede efecte analitice corespunzătoare Precipitat alb cristalin Precipitat galben cristalin

	ionul magneziu: cu hidrogenofosfat disodic <i>Ph. Eur. 2.3.1.</i> D. Reacția pentru ionul aspartat (grupa aminică alifatică primară): cu ninhidrină <i>Ph. Eur. 2.3.56.</i> E. Reacția pentru ionul orotat: cu clorură de fer (III)-soluție F. Reacția pentru spironolactonă (tio-grupa): cu acid sulfuric concentrat 2. Spectrofotometrie în ultraviolet și vizibil (spironolactonă, orotat de potasiu, ion aspartat) <i>Ph. Eur. 2.2.25</i> FR, ed. X, p. 1036 (IX.C.24.1)	Precipitat alb cristalin Colorație albastră violetă Colorație roșie, fluorescență verde-gălbuie sau un precipitat, miros caracteristic de hidrogen sulfurat sau înnegrirea hârtiei îmbibată cu acetat de plumb. <i>Spironolactonă</i>: spectrul în ultraviolet al soluției de pulbere corespunzătoare concentrației 0,001% de spironolactonă în metanol (R), trebuie să prezinte un maxim la 239±2 nm; <i>Orotat de potasiu</i>: spectrul în ultraviolet al soluției de pulbere corespunzătoare concentrației 0,002% de orotat de potasiu în hidroxid de sodiu 0,1M R, trebuie să prezinte un maxim la 286±2 nm; <i>Ionul aspartat</i>: spectrul în domeniul vizibil al soluției de pulbere corespunzătoare concentrației 0,001% de aspartat-ion în urma reacției cu ninhidrină (R) 10g/L în metanol (R) trebuie să prezinte un maxim la 402±2 nm.
Mărimea particulelor	<i>Finețea pulberii</i> <i>Ph. Eur. 2.9.12</i>	Nu mai puțin 95% din masa pulberii (25 g) trebuie să treacă prin sită cu diametrul porilor 160 μm și nu mai mult 40% - prin sită cu diametrul porilor 125 μm;

	<i>Examinare microscopică optică</i> <i>Ph. Eur. 2.9.37</i>	90% din particule examinate trebuie să prezinte cel mult 50 μm , iar pentru cel puțin 10% din particule examinate se admite un diametrul cel mult 160 μm .
pH	Potențiometric. <i>Ph. Eur. 2.2.3.</i> , FR, ed. X, p. 1026 (IX.C.22)	pH = 5,0-7,0 (2,0 g pulbere se agită cu 100 ml apă).
Stabilitatea suspensiei	FR, ed. X, p. 893	După o agitare timp de 1-2 min trebuie să-și mențină omogenitatea pe durata administrării.
Pierdere prin uscare	<i>Ph. Eur. 2.2.32</i> FR, ed. X, p. 1016 (IX.C.15)	Cel mult 3%.
Masa medie	<i>Ph. Eur. 2.9.5.</i>	Cel puțin 1,85 g și cel mult 2,15 g.
Uniformitatea masei	<i>Ph. Eur. 2.9.5</i>	Cel mult $\pm 7,5\%$ față de masa medie calculată, pentru cel mult 2 mase individuale se admit devierile până la $\pm 15\%$ și nici una din masele individuale nu trebuie să depășească $\pm 15\%$.
Uniformitatea unităților dozate: A. Aspartat de magneziu dihidrat B. Aspartat de potasiu semihidrat C. Orotat de potasiu D. Spironolactona	<i>Ph. Eur. 2.9.40</i>	Valoarea de acceptare (<i>AV</i>), nu trebuie să depășească valoarea <i>L1</i> . În caz contrar studiul se repetă pe alte 20 capsule. <i>AV</i> finală pentru toate 30 capsule nu trebuie să depășească valoarea <i>L1</i> , iar conținutul individual de substanța activă în fiecare sachet trebuie să fie cel puțin $(1-L2 \cdot 0,01) \cdot M$ și cel mult $(1+L2 \cdot 0,01) \cdot M$, unde $L1=15$ și $L2=25$.
Omogenitatea dozării	<i>Ph. Eur. 2.9.6</i>	Cel mult $\pm 15\%$ conținutul în substanță activă față de conținutul medie în substanța activă; devieri în conținutul în substanță activă în cel mai mult un sachet depășesc 85-115% și nici într-un sachet nu trebuie să depășească 75-125%. Cel mult $\pm 15\%$ de la masa medie; pentru 1 sachet cel mult $\pm 15\%$, nici pentru 1 $\pm 25\%$
Impurități înrudite chimic	Cromatografie pe strat subțire (compuși individuali) <i>Ph. Eur. 2.2.27.</i> FR, ed. X, p. 1044 (IX.C.26.2) HPLC <i>Ph. Eur.</i> ,	Pe cromatograma soluției probă, în afară spoturilor principale corespunzătoare aspartatului de potasiu și aspartatului de magneziu, nu trebuie să apară alte spoturi suplimentare. Cel mult 3,5% din suma ariilor picurilor de

	2.2.29 FR, ed. X, p. 1048 (IX.C.26.4)	spironolactonă și orotat de potasiu.
Contaminare microbiană: - NTMA în 1,0 g - NTLF în 1,0 g <i>Escherichia coli</i> în 1,0 g	<i>Ph.Eur. 5.1.4;</i> <i>Ph.Eur. 2.6.12;</i> <i>Ph.Eur. 2.6.13;</i>	Cel mult 10^3 CFU/g Cel mult 10^2 CFU/g absența
Dozare:		
A. aspartat de magneziu dihidrat	<i>Complexonometrie</i> <i>Ph.Eur. 2.5.11</i>	Cel puțin 95,0% și cel mult 105,0%. Cel puțin 150,1 mg și cel mult 165,9 mg
B. aspartat de potasiu semihidrat	<i>Dozare formolică</i>	Cel puțin 95,0% și cel mult 105,0%. Cel puțin 133 mg și cel mult 147 mg
C. orotat de potasiu	<i>Spectrofotometrie în ultraviolet și vizibil</i> <i>Ph. Eur. 2.2.25</i> <i>FR, ed. X, p. 1036</i> <i>(IX.C.24.1)</i>	Cel puțin 95,0% și cel mult 105,0%. Cel puțin 142,5 mg și cel mult 157,5 mg
D. spironolactonă	<i>Spectrofotometrie în ultraviolet și vizibil</i> <i>Ph. Eur. 2.2.25</i> <i>FR, ed. X, p. 1036</i> <i>(IX.C.24.1)</i>	Cel puțin 92,5% și cel mult 107,5%. Cel puțin 22,2 mg și cel mult 25,8 mg
Ambalare		<i>Ambalaj primar:</i> câte 2,0 g de pulbere combinată în sacete, sigilate ermetic. <i>Ambalaj secundar:</i> câte 10 sacete împreună cu instrucțiunea pentru administrare se plasează în cutia individuală din carton pentru ambalaj de consum model crom sau crom- erzaț.
Marcare	Conform MF	Conform MF pe eticheta de sachet se inscripționează denumirea, compoziția, seria, data de fabricație și data expirării. GOST 14192-96
Depozitare		La loc uscat, bine aerisit, ferit de lumină, la temperatura sub 25 °C, în ambalaj original.
Transportare		Conform GOST 17768-90.
Termen de valabilitate		24 de luni (2 ani).
Grupa farmacoterapeutică și codul ATC		A12BA și A12CC - substanțe minerale A05B A Hepatoprotectiv; A14A Anabolizant; C03D A01 Diuretic economisitor de potasiu.

Descriere.

Pulbere fină, omogenă, albă sau cu nuanță gălbuie, fără aglomerări vizibile, formează o suspensie opalescentă la dizolvare în apă.

cutia individuală din carton pentru ambalaj de consum model crom sau crom-erzaț.

Marcare.

Conform MF pe eticheta de sachet se inscripționează denumirea, compoziția, seria, data de fabricație și data expirării. GOST 14192-96

Marcarea ambalajului de transport conform GOST 14192-96.

Depozitare.

La loc uscat, bine acrisit, ferit de lumină, la temperatura sub 25 °C, în ambalaj original.

Transportare.

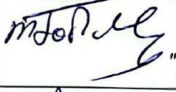
Transportare conform GOST 17768-90.

Termen de valabilitate. 24 luni (2 ani).

Grupa farmacoterapeutică și codul ATC:

A12BA și A12CC substanțe minerale, care corectează dezechilibre electrolitice; A05B A Hepatoprotectiv; A14A Anabolizant; C03D A01 Diuretice economisitoare de potasiu.

Adnotare. Reactivii și solvenții utilizați în MF sunt descriși în *Ph. Eur. 4.1.1.*

Șef Centrul de cercetare în domeniul sănătății și biomedicinii, INCMS doctor hab. în med., prof. univ.	 Mihail TODIRAȘ " " " 2025
Director Centrul de dezvoltare al medicamentului doctor hab. în farm., prof. univ.	 Vladimir VALICA " " " 2025
Director Laboratorul de elaborare, analiză și standardizare al medicamentului, CDM, doctor hab. în farm., conf. univ.	 Livia UNCU " " " 2025
Șef Laborator de evaluare preclinică al medicamentului, CDM, doctor hab. în șt. med., conf. cercet.	 Sergiu PARII " " " 2025
Cercetător științific, Laboratorul de elaborare, analiză și standardizare al medicamentului, CDM,	 Tatiana ȘTEFANEȚ " " " 2025
Cercetător științific, Laboratorul de elaborare, analiză și standardizare al medicamentului, CDM,	 Ecaterina MAZUR " " " 2025



EXTRAS DIN DECIZIE

23.09.2025

nr. 7/3

「 Cu privire la monografia farmaceutică „*Kaliumcell*”,
sub formă de pulbere pentru administrare orală, utilizat
în calitate de preparat medicamentos pentru uz intern

În temeiul Ghidului privind buna practică de fabricație a medicamentelor (GMP) de uz
uman, aprobat prin ordinul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale nr. 24 din 04-
04-2013, Consiliul științific

A DECIS:

1. A lua act de informația prezentată.
2. A aproba monografia farmaceutică ce reglementează calitatea produsului elaborat
„*Kaliumcell*”, sub formă de pulbere pentru administrare orală, utilizat în calitate de
preparat medicamentos pentru uz intern (combinație dintre substanțele active: aspartat
de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu, spironolactonă și excipienți (celuloza
microcristalină, acid stearic, aromatizant).
3. Monografia farmaceutică ce reglementează calitatea produsului elaborat „*Kaliumcell*”,
sub formă de pulbere pentru administrare orală, utilizat în calitate de preparat
medicamentos pentru uz intern, poate fi inclus în dosarul farmaceutic al medicamentului
la Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

Secretar al Consiliului științific,
dr. șt. med., conf. univ.

Diana Calaraș



Anexa 17. Determinarea toxicității acute și evaluarea echilibrului electrolitic în modelarea experimentală a hipopotasemiei

Tabelul A17.1. Rezultatele evaluării concentrației potasiului serie

	Lot_I_Potasiu, mM/L	Lot_II_Potasiu, mM/L	Lot_III_Potasiu, mM/L	Lot_IV_Potasiu, mM/L
X_{med}	10,95	5,54	7,64	7,78
Mediana	10,70	5,69	7,22	7,92
IQR	1,73	1,09	3,02	2,76
	100,00%	-49,42%	-30,20%	-28,99%
		100,00%	+38,00%	+40,38%

Tabelul A17.2. Monitorizarea dinamicii masei corporale a animalelor evaluarea echilibrului electrolitic în modelarea experimentală a hipopotasemiei

Control	Zi 1 (masa,g)	Zi 7 (masa,g)	Zi 14 (masa,g)	Zi 28 (masa,g)
1	240	246	257	250
2	200	201	201	205
3	256	257	260	258
4	232	273	272	275
5	251	250	255	250
6	293	343	343	340
Media	245,33	261,67	264,67	263,00
		+6,66%	+7,88%	+7,20%
Grupa II	Zi 1 (masa,g)	Zi 7 (masa,g)	Zi 14 (masa,g)	Zi 28 (masa,g)
1	317	286	279	271
2	284	273	273	265
3	282	245	240	232
4	315	311	309	301
5	306	304	300	292
6	310	309	311	303
Media	302,33	288,00	285,33	277,33
		-4,74%	-5,62%	-8,27%
Grupa III	Zi 1 (masa,g)	Zi 7 (masa,g)	Zi 14 (masa,g)	Zi 28 (masa,g)
1	290	284	280	275
2	348	338	348	343
3	330	335	330	325
4	340	301	295	290
5	302	286	281	276
6	305	265	260	255
Media	319,17	301,50	299,00	294,00
		-5,54%	-6,32%	-7,89%
Grupa IV	Zi 1 (masa,g)	Zi 7 (masa,g)	Zi 14 (masa,g)	Zi 28 (masa,g)
1	304	303	300	295
2	295	264	260	255
3	285	283	280	275
4	316	304	300	295
5	243	241	240	235
6	275	273	270	265
Media	286,33	278,00	275,00	270,00
		-2,91%	-3,96%	-5,70%

Tabelul A17.3. Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute în evaluarea echilibrului electrolitic în modelarea experimentală a hipopotasemiei

Tests of Normality								
1		Kolmogorov-Smirnov ³			Shapiro-Wilk			
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
Potasiu, mM/L	Control	0,261	6	,200*	0,865	6	0,207	
	2	0,188	6	,200*	0,881	6	0,274	
	3	0,261	6	,200*	0,903	6	0,390	
	4	0,224	6	,200*	0,892	6	0,330	
Tests of Homogeneity of Variances								
			Levene Statistic	df1	df2	Sig.		
Potasiu, mM/L	Based on Mean		2,488	3	20	0,090		
	Based on Median		1,302	3	20	0,301		
	Based on Median and with adiu st eddf		1,302	3	12,643	0,317		
	Based on trimmedmean		2,383	3	20	0,100		
ANOVA								
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.		
Potasiu, mM/L	Between Groups	89,628	3	29,876	20,261	0,000		
	Within Groups	29,491	20	1,475				
	Total	119,118	23					
Post HocTests								
Multiple Comparisons								
Tukey HSD								
Dependent Variable			MeanDiff ere (I-J)	Std.Error	Sig.	95% Confidence Interval		
						LowerBo und	UpperBou nd	
Potasiu, mM/L	Control	2	5,41167*	0,70108	0,000	3,4494	7,3739	*** p<0,001
		3	3,30667*	07,0108	0,001	1,3444	5,2689	** p<0,01
		4	3,17500*	0,70108	0,001	1,2127	5,1373	** p<0,01
	2	Control	-5,41167*	07,0108	0,000	-7,3739	-3,4494	*** p<0,001
		3	-2,10500*	0,70108	0,033	-4,0673	-0,1427	* p<0,05
		4	-2,23667*	07,0108	0,022	-4,1989	-0,2744	* p<0,05
	3	Control	-3,30667*	0,70108	0,001	-5,2689	-1,3444	** p<0,01
		2	2,10500*	07,0108	0,033	0,1427	4,0673	* p<0,05
		4	-0,13167	0,70108	0,998	-2,0939	1,8306	
	4	Control	-3,17500*	07,0108	0,001	-5,1373	-1,2127	** p<0,01
		2	2,23667*	0,70108	0,022	0,2744	4,1989	* p<0,05
		3	0,13167	0,70108	0,998	-1,8306	2,0939	

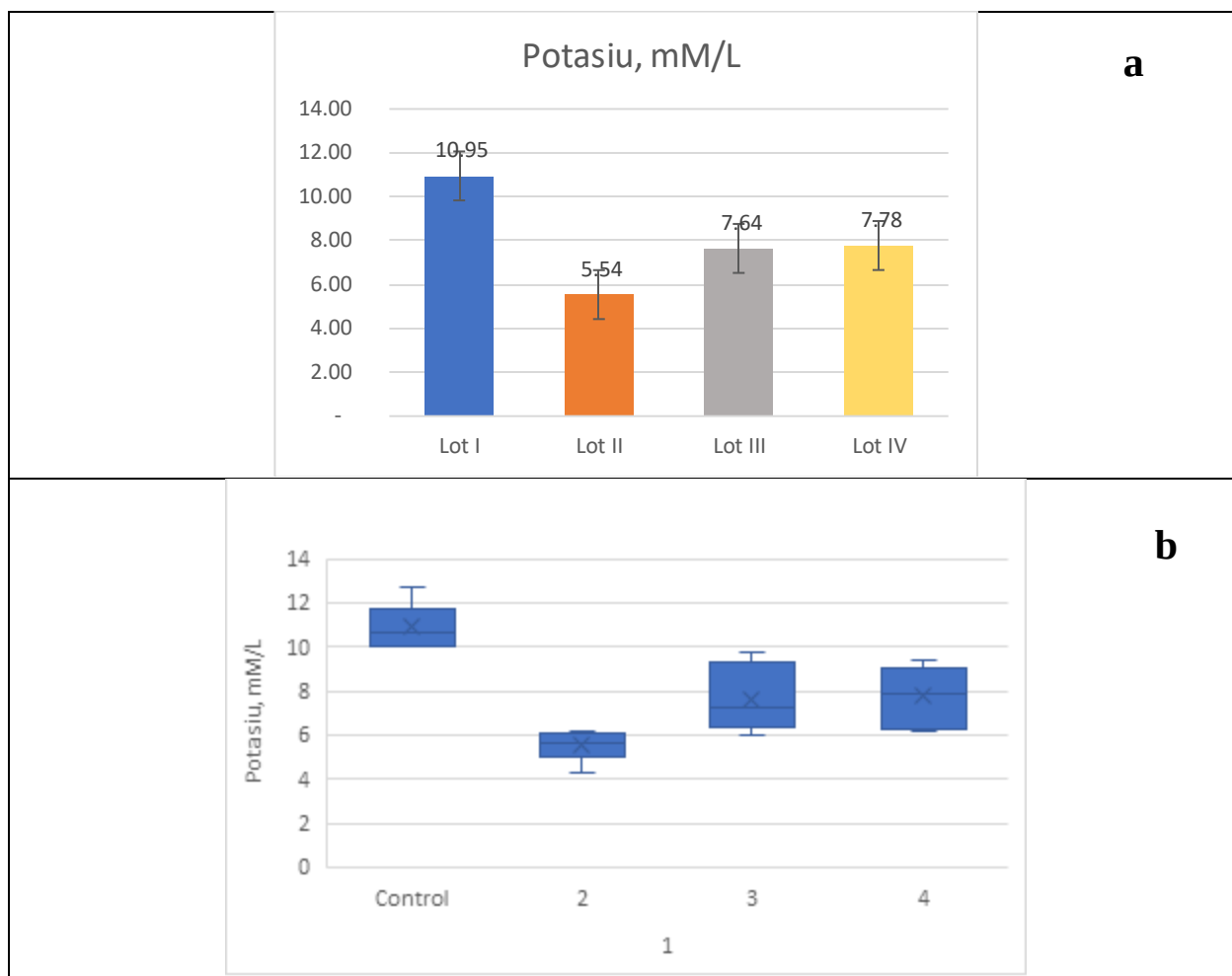


Figura A17.1. Concentrația potasiului seric în loturile experimentale în forma de bari (a) și boxplot-uri (b)

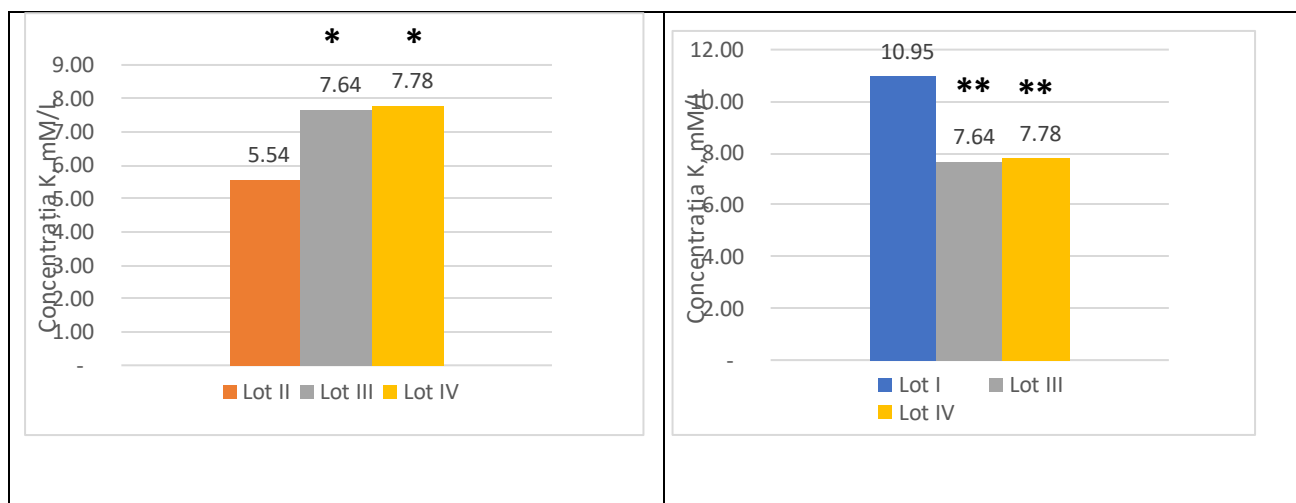


Figura A17.2. Evaluarea efectului hiperpotasemic în raport cu Lotul II - indusă hipopotasemia(a) și lotul I-lotul control (b)

*Notă: Diferențele statistice sunt exprimate astfel: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$*

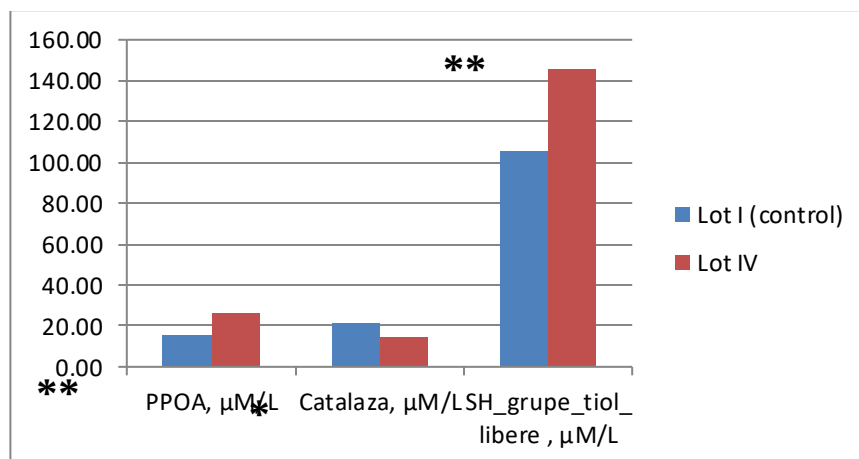


Figura A17.3. Activitatea antioxidantă a loturilor experimentale

*Notă: Diferențele statistice sunt exprimate astfel: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$*

Tabelul A17.4. Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute pentru evaluarea activității antioxidante

Tests of Normality							
	Lot	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Catalaza, $\mu\text{M/L}$	1	.220	6	.200*	.955	6	.779
	2	.207	6	.200*	.949	6	.735
	3	.199	6	.200*	.873	6	.237
	4	.205	6	.200*	.952	6	.756
PPOA, $\mu\text{M/L}$	1	.321	6	.053	.851	6	.160
	2	.203	6	.200*	.888	6	.306
	3	.410	6	.002	.631	6	.001
	4	.211	6	.200*	.878	6	.259
SH-grupe tiolice libere, $\mu\text{M/L}$	1	.180	6	.200*	.977	6	.935
	2	.215	6	.200*	.947	6	.720
	3	.130	6	.200*	.983	6	.964
	4	.165	6	.200*	.966	6	.865
*. This is a lowerbound of the true significance.							
a.Lilliefors Significance Correction							
Tests of Homogeneity of Variances							
				Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Catalaza, $\mu\text{M/L}$	Based on Mean			1,278	3	20	.309
	Based on Median			1,125	3	20	.363
	Based on Median and with adjusteddf			1,125	3	13,862	.373
	Based on trimmedmean			1,293	3	20	.304
PPOA, $\mu\text{M/L}$	Based on Mean			.176	3	20	.911
	Based on Median			.114	3	20	.951
	Based on Median and with adjusteddf			.114	3	15,713	.951
	Based on trimmedmean			.143	3	20	.933
SH-grupe tiolice libere, $\mu\text{M/L}$	Based on Mean			5,788	3	20	.005
	Based on Median			5,691	3	20	.006
	Based on Median and with adjusteddf			5,691	3	11,554	.012
	Based on trimmedmean			5,785	3	20	.005
Test Statistics ^a							
Tukey HSD							
Dependent Variable			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
Catalaza, $\mu\text{M/L}$	Control	4	6,30667*	2.00735	0.024	0.6882	11.9251
PPOA, $\mu\text{M/L}$	Control	4	-10,34000*	2.90204	0.010	-18.4626	-2.2174
SH-grupe tiolice libere, $\mu\text{M/L}$	Control	4	-40,23333*	9.45234	0.002	-66.6898	-13.7768
Catalaza, $\mu\text{M/L}$	Control	4	6,30667*	2.00735	0.024	0.6882	11.9251

Anexa 18. Certificatele actelor înregistrate privind proprietatea intelectuală și transferul tehnologic - Certificate de Inovator





Acte de implementare în practică și în procesul științifico-practic a produsului combinat „Kaliumcell”



SC Balkan Pharmaceuticals SRL

str. Industrială 7/A
MD-2091, or. Singera
REPUBLICA MOLDOVA
tel: +373 22 536160, e-mail: office@balkanpharmaceuticals.com
www.balkanpharmaceuticals.com

Nr. 158 din 24 aprilie 2026



“APROB”

Director general

SC Balkan Pharmaceuticals SRL

ACTUL NR. 1 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

- Denumirea propunerii pentru implementare:** Medicament combinat nou: „Kaliumcell”, pulbere pentru administrare orală, utilizat în calitate de preparat medicamentos pentru uz intern în tratamentul hipotensiunii.
- Autorii:** Mazur Ecaterina, asist. univ., Uncu Livia, dr. hab. șt. farm., conf. univ., Valica Vladimir, dr. hab. șt. farm., prof. univ., Sergiu Parii, dr. hab. șt. med., conf. cercet., Donici Elena, dr. șt. farm., conf. univ.,
- Unde și când a fost implementat:** Departamentul de cercetare/dezvoltare a SC Balkan Pharmaceuticals SRL, a. 2025.
- Eficacitatea implementării:** Eficacitatea produsului elaborat se bazează pe o acțiune polivalentă a compușilor de potasiu, cu asigurarea aportului acestuia la nivel celular și plasmatic, prin combinarea cu un diuretic economisitor de potasiu. Această combinație poate fi aplicată pentru un tratament cauzal, care urmărește două obiective: corectarea factorilor care au generat pierderile de potasiu (renal sau extrarenal) și corectarea tulburărilor metabolice ce generează mișcarea potasiului intracelular. Ionii de magneziu și potasiu ce intră în componența preparatului, participă la procesele metabolice, pătrund în celule datorită asparaginatului care joacă rolul de transportor al acestor ioni intracelulari. Această combinație cu doze fixe și echilibrate de substanțe active va asigura un tratament etiologic adecvat al hipotensiunii. Inofensivitatea, eficiența și calitatea produsului farmaceutic este dovedită prin rezultatele obținute în cadrul experimentelor, care au fost expuse la diverse conferințe științifico-practice în perioada anilor 2017-2026.
- Obiectii/propuneri:** la etapa implementării obiecții nu sunt.
Prezența inovației este implementată conform descrierii în cerere.

Șef Departament cercetare-dezvoltare
SC Balkan Pharmaceuticals SRL

Larisa SOLOVIOV

Ex: [Executor]

	CPI 8.3 CEREREA DE ÎNREGISTRARE A PROPUNERII DE INOVAȚIE	Rnr: 03
		DATA: 08.08.2025
		Pag. 6 / 7

	CPI 8.3 CEREREA DE ÎNREGISTRARE A PROPUNERII DE INOVAȚIE	Rnr: 03
		DATA: 08.08.2025
		Pag. 10 / 10

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare și inovare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

dr. hab. șt. med., conf. univ.
Jana Chihai

09 martie 2026

ACTUL nr. 2 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico – practic)

- Denumirea ofertei pentru implementare:** „Prepararea pulberii combinate cu conținut de aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă”
- Autori:** MAZUR Ecaterina, cercet. științ., absolventă a doctoratului; UNCULESCU Livia, dr. hab. șt. farm., conf. univ.; VALICA Vladimir, dr. hab. șt. farm., prof. univ.; DIUG Eugen, dr. hab. șt. farm., prof. univ.; PARII Sergiu, dr. hab. șt. med., conf. cercet.
- Numărul inovației:** 6429 din 12 ianuarie 2026.
- Unde și când a fost implementată:** Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în perioada anilor 2023-2026.
- Eficacitatea implementării:** Eficacitatea produsului elaborat se bazează pe o acțiune polivalentă a compușilor de potasiu, cu asigurarea aportului acestuia la nivel celular și plasmatic, prin combinarea cu un diuretic economisitor de potasiu. Această combinație poate fi aplicată pentru un tratament cauzal, care urmărește două obiective: corectarea factorilor care au generat pierderile de potasiu (renal sau extrarenal) și corectarea tulburărilor metabolice, ce generează mișcarea potasiului intracelular. Ionii de magneziu și potasiu ce intră în componența preparatului, participă la procesele metabolice, pătrund în celule datorită asparaginatului care joacă rolul de transportor al acestor ioni intracelulari. Această combinație cu doze fixe și echilibrate de substanțe active va asigura un tratament etiologic adecvat al hipotensiunii.
- Rezultatul implementării:** Implementarea tehnologiei de preparare a pulberii combinate cu conținut de aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă va contribui la mărirea eficienței tratamentului afecțiunilor cardiovasculare.

Prezența inovației este implementată conform descrierii în cerere.

Catedra de chimie farmaceutică și
toxicologică, dr. șt. farm., conf. univ.

Elena DONICI

Șef Centru Farmaceutic
Universitar „Vasile Procopișin”

Daniela DONEA

Șef Secție de management
al proprietății intelectuale

Eugenia GROZA

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare și
inovare USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

dr. hab. șt. med., conf. univ.
Jana Chihai

09 martie 2026

ACTUL nr. 1 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico – practic)

- Denumirea ofertei pentru implementare:** „Aplicarea metodologiei de determinare a compatibilității componentelor în forme farmaceutice solide combinate prin metoda spectroscopiei în infraroșu cu transformare Fourier (FT-IR)”
- Autori:** MAZUR Ecaterina, cercet. șt., absolventă a doctoratului; UNCULESCU Livia, dr. hab. șt. farm., conf. univ.; VALICA Vladimir, dr. hab. șt. farm., prof. univ.; PARII Sergiu, dr. hab. șt. med., conf. cercet.
- Numărul inovației:** 6428 din 12 ianuarie 2026.
- Unde și când a fost implementată:** Centrul de Dezvoltare a Medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în perioada anilor 2022 – 2026.
- Eficacitatea implementării:** Dezvoltarea unei metodologii eficiente pentru determinarea compatibilității, atât a componentelor active, cât și a excipienților între ei și cu substanțele medicamentoase în forme farmaceutice combinate și utilizarea în practică a tehnicii elaborate reprezintă un pas important în îmbunătățirea proceselor analitice și de preformulare din cadrul laboratoarelor CDM, din industria farmaceutică, contribuind la asigurarea calității și siguranței produselor farmaceutice.
- Rezultatul implementării:** Implementarea acestei metode permite determinarea compatibilității substanțelor active și a excipienților, aflate în asociere în aceeași formă farmaceutică prin metoda spectroscopiei FT-IR.

Prezența inovației este implementată conform descrierii în cerere.

Șef Catedră de chimie generală
dr. șt. chim., conf. univ.

Silvia MELNIC

Șef Centru de Cercetare în Domeniul
Sănătății și Biomedicinii, INCMS,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Mihail TODIRAS

Șef Secție de management al
proprietății intelectuale

Eugenia GROZA

Acte de implementare în procesul didactic

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA
MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sânt. 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, contact@uonf.md, https://uonf.md

04.02.2025 nr. 03-333
la nr. _____ din _____



MINISTRY OF HEALTH
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

APROB
Prim-prorector, prorector pentru
activitate didactică și management academic,
dr. hab. șt. med., profesor universitar

Olga Cernetchi

ACT DE IMPLEMENTARE în procesul didactic la Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică a rezultatelor cercetărilor științifice

Prin prezentul act confirmăm, de comun acord cu autorii, implementarea rezultatelor obținute de către dna **Ecaterina Mazur**, asistent universitar, absolventa studiilor superioare de doctorat 316.1 Farmacie, în procesul didactic pentru studenți programului de studii 0916.1 Farmacie la Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

În baza rezultatelor obținute în procesul de realizarea a tezei de doctor în științe farmaceutice cu tema „**Elaborarea produsului medicamentos combinat nou cu utilizare în hipotensie**” de către **Ecaterina Mazur**, conducător științific Dna Livia Uncu, dr. hab. șt. farm., conferențiar universitar, a fost actualizată și aprobată curriculum-ul disciplinei de Tehnologie farmaceutică magistrală la programul de studii 0916.1 Farmacie, care a fost implementată în a.u. 2021-2022, compartimentul „**Pulberi medicamentoase**”.

Actul se eliberează pentru a fi prezentat la solicitare.

Șefa Departament Didactic și Management
Academic, dr. șt. med., conf. univ.

Silvia Stratulat

Șef Catedră de chimie farmaceutică și
toxicologică, dr. hab. șt. farm., prof. univ.

Vladimir Valica

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA
MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sânt. 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, contact@uonf.md, https://uonf.md

04.04.2025 nr. 03-333
la nr. _____ din _____



MINISTRY OF HEALTH
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

APROB
Prim-prorector, prorector pentru
activitate didactică și management academic,
dr. hab. șt. med., profesor universitar

Olga Cernetchi

ACT DE IMPLEMENTARE în procesul didactic la Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică a rezultatelor cercetărilor științifice

Prin prezentul act confirmăm, de comun acord cu autorii, implementarea rezultatelor obținute de către dna **Ecaterina Mazur**, asistent universitar, absolventa studiilor superioare de doctorat 316.1 Farmacie, în procesul didactic pentru studenți programului de studii 0916.1 Farmacie la Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

În baza rezultatelor obținute în procesul de realizarea a tezei de doctor în științe farmaceutice cu tema „**Elaborarea produsului medicamentos combinat nou cu utilizare în hipotensie**” de către **Ecaterina Mazur**, conducător științific Dna Livia Uncu, dr. hab. șt. farm., conferențiar universitar, a fost actualizată și aprobată curriculum-ul disciplinei de Elaborarea medicamentelor și cercetare farmaceutică la programul de studii 0916.1 Farmacie, care a fost implementată în a.u. 2024-2025, compartimentul „**Validarea metodelor de analiză. Particularități de validare a metodelor Cromatografice de lichide de înaltă performanță (HPLC) de dozare**”.

Actul se eliberează pentru a fi prezentat la solicitare.

Șefa Departament Didactic și Management
Academic, dr. șt. med., conf. univ.

Silvia Stratulat

Șef Catedră de chimie farmaceutică și
toxicologică, dr. hab. șt. farm., prof. univ.

Vladimir Valica

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA
MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sânt. 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, contact@uonf.md, https://uonf.md

04.03.2025 nr. 03-991
la nr. _____ din _____



MINISTRY OF HEALTH
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

APROB
Prim-prorector, prorector pentru
activitate didactică și management academic,
dr. hab. șt. med., profesor universitar

Olga Cernetchi

ACT DE IMPLEMENTARE în procesul didactic la Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică a rezultatelor cercetărilor științifice

Prin prezentul act confirmăm, de comun acord cu autorii, implementarea rezultatelor obținute de către dna **Ecaterina Mazur**, asistent universitar, absolventa studiilor superioare de doctorat 316.1 Farmacie, în procesul didactic pentru studenți programului de studii 0916.1 Farmacie la Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

În baza rezultatelor obținute în procesul de realizarea a tezei de doctor în științe farmaceutice cu tema „**Elaborarea produsului medicamentos combinat nou cu utilizare în hipotensie**” de către **Ecaterina Mazur**, conducător științific Dna Livia Uncu, dr. hab. șt. farm., conferențiar universitar, a fost actualizată și aprobată curriculum-ul disciplinei de Chimie farmaceutică la programul de studii 0916.1 Farmacie, care a fost implementată în a.u. 2021-2022, compartimentul „**Aminoacizi alfa-chimici. Proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spiro lactonă, individuale și în amestec mecanic**”.

Actul se eliberează pentru a fi prezentat la solicitare.

Șefa Departament Didactic și Management
Academic, dr. șt. med., conf. univ.

Silvia Stratulat

Șef Catedră de chimie farmaceutică și
toxicologică, dr. hab. șt. farm., prof. univ.

Vladimir Valica

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA
MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sânt. 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, contact@uonf.md, https://uonf.md

04.04.2025 nr. 03-333
la nr. _____ din _____



MINISTRY OF HEALTH
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

APROB
Prim-prorector, prorector pentru
activitate didactică și management academic,
dr. hab. șt. med., profesor universitar

Olga Cernetchi

ACT DE IMPLEMENTARE în procesul didactic la Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică a rezultatelor cercetărilor științifice

Prin prezentul act confirmăm, de comun acord cu autorii, implementarea rezultatelor obținute de către dna **Ecaterina Mazur**, asistent universitar, absolventa studiilor superioare de doctorat 316.1 Farmacie, în procesul didactic pentru studenți programului de studii 0916.1 Farmacie la Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

În baza rezultatelor obținute în procesul de realizarea a tezei de doctor în științe farmaceutice cu tema „**Elaborarea produsului medicamentos combinat nou cu utilizare în hipotensie**” de către **Ecaterina Mazur**, conducător științific Dna Livia Uncu, dr. hab. șt. farm., conferențiar universitar, a fost actualizată și aprobată curriculum-ul disciplinei de Elaborarea medicamentelor și cercetare farmaceutică la programul de studii 0916.1 Farmacie, care a fost implementată în a.u. 2024-2025, compartimentul „**Validarea metodelor de analiză. Particularități de validare a metodelor spectrofotometrice de dozare**”.

Actul se eliberează pentru a fi prezentat la solicitare.

Șefa Departament Didactic și Management
Academic, dr. șt. med., conf. univ.

Silvia Stratulat

Șef Catedră de chimie farmaceutică și
toxicologică, dr. hab. șt. farm., prof. univ.

Vladimir Valica



24.10.2025 nr. 03-4398

la nr. _____ din _____

APROB
Prim-prorector, prorector pentru
activitate didactică și management academic,
dr. hab. șt. med., profesor universitar

Olga Cernețchi

ACT DE IMPLEMENTARE
în procesul didactic la Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică
a rezultatelor cercetărilor științifice

Prin prezentul act confirmăm, de comun acord cu autorii, implementarea rezultatelor obținute de către dna **Ecaterina Mazur**, asistent universitar, absolventa studiilor superioare de doctorat 316.1 Farmacie, în procesul didactic pentru studenți programului de studii 0916.1 Farmacie la Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

În baza rezultatelor obținute în procesul de realizarea a tezei de doctor în științe farmaceutice cu tema „Elaborarea produsului medicamentos combinat nou cu utilizare în hipopotasemie” de către **Ecaterina Mazur**, conducător științific Dna Livia Uncu, dr. hab. șt. farm., conferențiar universitar, a fost actualizată și aprobată curriculum-ul disciplinei de Suplimente alimentare și elemente de nutriție la programul de studii 0916.1 Farmacie, care a fost implementată în a.u. 2024-2025, compartimentul „Macronutrienți. Suplimente alimentare și preparate cu conținut de potasiu și magneziu”.

Actul se eliberează pentru a fi prezentat la solicitare.

Șefă Departament Didactic și Management
Academic, dr. șt. med., conf. univ.

Silvia Stratulat

Șef Catedră de chimie farmaceutică și
toxicologică, dr. hab. șt. farm., prof. univ.

Vladimir Valica



03.04.2025 nr. 03-2322

la nr. _____ din _____

APROB
Prim-prorector, prorector pentru
activitate didactică și management academic,
dr. hab. șt. med., profesor universitar

Olga Cernețchi

ACT DE IMPLEMENTARE
în procesul didactic la Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică
a rezultatelor cercetărilor științifice

Prin prezentul act confirmăm, de comun acord cu autorii, implementarea rezultatelor obținute de către dna **Ecaterina Mazur**, asistent universitar, absolventa studiilor superioare de doctorat 316.1 Farmacie, în procesul didactic pentru studenți programului de studii 0916.1 Farmacie la Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

În baza rezultatelor obținute în procesul de realizarea a tezei de doctor în științe farmaceutice cu tema „Elaborarea produsului medicamentos combinat nou cu utilizare în hipopotasemie” de către **Ecaterina Mazur**, conducător științific Dna Livia Uncu, dr. hab. șt. farm., conferențiar universitar, a fost actualizată și aprobată curriculum-ul disciplinei de Controlul medicamentului la programul de studii 0916.1 Farmacie, care a fost implementată în a.u. 2021-2022, compartimentul „Metode spectrale de analiză. Spectroscopia de absorbție atomică”.

Actul se eliberează pentru a fi prezentat la solicitare.

Șefă Departament Didactic și Management
Academic, dr. șt. med., conf. univ.

Silvia Stratulat

Șef Catedră de chimie farmaceutică și
toxicologică, dr. hab. șt. farm., prof. univ.

Vladimir Valica

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE
a dnei Mazur Ecaterinae, realizate la teza de doctor în științe farmaceutice cu tema
„Elaborarea produsului medicamentos combinat nou cu utilizare în hipopotasemie”,
Programul de doctorat 316.01 Farmacie,
conducător de doctorat Livia Uncu, dr. hab. șt. farm., conf. univ.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**
 - ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale recunoscute de ANACEC**
 - 1. Rus LM, Uncu A, Parii S, Uifălean A, Hegheș SC, Iuga CA, Tomuță I, **Mazur E**, Șepeli D, Kacso I, Macaev F, Valica V, Uncu L. Development and preclinical evaluation of fixed-dose capsules containing nicergoline, piracetam, and hawthorn extract for sensorineural hearing loss. In: *Pharmaceutics*. 2025;17(8):1017. doi.org/10.3390/pharmaceutics17081017 (IF 6.9)
- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**
 - ✓ **articole în reviste de categoria B**
 - 2. **Mazur E**. Analysis of spironolactone in compound powder by ultraviolet-visible spectrophotometry. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2024;11(4):38-43. doi.org/10.52645/MJHS.2024.4.06 Disponibil: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/217859.
 - 3. Uncu L, Evtodienco V, **Mazur E**, Donici E, Valica V. Validation of the spectrophotometric method for the dosing of some combined capsules. In: *Moldovan Medical Journal*. 2021;64(4):10-16. doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-4.21.02.
 - 4. **Mazur E**, Schmid M, Uncu L. Compatibility determination of potassium orotate with spironolactone by high-performance liquid chromatography. In: *Moldovan Medical Journal*. 2020;63(4):35-42. doi.org/10.5281/zenodo.4016810.
 - ✓ **articole în reviste în curs de acreditare**
 - 5. **Mazur E**, Valica V, Parii S, Uncu L. Evaluarea stabilității în timp real a produsului combinat „Kaliumcel”. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2025;57(2):19-34. ISSN 1812-5077. Disponibil: https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/242800
 - 6. **Mazur E**, Valica V, Negreș S, Donici E, Parii S, Uncu L. Comparative evaluation of the bioavailability for oral medicines with potassium and spironolactone. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2021;45(1):21-26. Disponibil: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/j_nr_file/2021%20nr.%201%20Revista_Farmaceutica%20a%20Moldovei_0.pdf
- **Articole în lucrările manifestărilor științifice:**
 - ✓ **Internaționale desfășurate peste hotare**
 - 7. **Mazur E**. Aspecte evolutive în dezvoltarea pulberilor farmaceutice. In: *Volumul lucrărilor in extenso și volum de rezumate - a XXVIII-a Reuniune Națională de Istoria Farmaciei ale Societății Române de Istoria Farmaciei*. Sibiu (Romania): Editura Sitech; 2019. p. 128-132. Disponibil: <https://srif.eu/>
 - ✓ **Naționale cu participare internațională**
 - 8. **Mazur E**, Cojocari C, Diug E, Parii S, Valica V, Uncu L. Determinarea stabilității spironolactonei la influența factorilor de stres. In: *Congresul Farmaciștilor din Republica Moldova. Facultatea de Farmacie - Șase Decenii de Inovație și Progres*. Chișinău (Republica Moldova): Imprint Star SRL; 2024. p. 116-122. Disponibil:

✓ **Naționale**

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

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

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

conținut de aminoacizi. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău (Republica Moldova); 2024. p. 744. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/227971

19. Nicolaescu M, **Mazur E**, Valica V. Utilizarea sărurilor de magneziu în terapia migrenei. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău (Republica Moldova); 2024. p. 721. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/228035.
20. **Mazur E**, Diug E, Grițcan A, Uncu L. The stability study for the pharmaceutical form used in the hypokalemia treatment. In: *Book of Abstracts of the 22nd International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Prague (Czech Republic): Charles University in Prague; 2024. Disponibil: <https://natur.cuni.cz/en/news/22nd-international-summer-school-on-bioanalysis>
21. Cojocari C, **Mazur E**. The ways to improve drug stability. In: *Abstract Book of MedEspera - International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău (Republica Moldova); 2024. p. 359. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/210417
22. Cojocari C, **Mazur E**, Diug E, Grițcan A, Uncu L. Evaluarea gradului de influență a factorilor de stres asupra degradării pulberii combinate. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2024;53(Supl.):69-70. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/213737
23. Fornea D, Cereniuc A, **Mazur E**, Grițcan A, Bozbei I, Uncu L. Influența factorilor de stres asupra stabilității formelor farmaceutice solide. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2024;53(Supl.):73-74. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/213739
24. Nicolaescu M, **Mazur E**, Valica V. Selectarea sărurilor de magneziu cu o biodisponibilitate înaltă și analiza acestora. In: *Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*. Ed. 12. Chișinău (Republica Moldova): Foxtrot SRL; 2023. p. 89-91. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/196046
25. **Mazur E**, Andronachi (Pumnea) G, Valica V. Metode de determinare a biodisponibilității pulberilor combinate. In: *Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*. Ed. 12. Chișinău (Republica Moldova): Foxtrot SRL; 2023. p. 92-95. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/196048
26. Cojocari C, **Mazur E**, Uncu L. Stabilitatea substanțelor medicamentoase în forme farmaceutice solide. In: *Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*. Ed. 12. Chișinău (Republica Moldova): Foxtrot SRL; 2023. p. 74-77. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/196041
27. **Mazur E**, Caraman A-B, Uncu L. Analiza pieței farmaceutice a Republicii Moldova cu privire la medicamentele cu conținut de potasiu și magneziu. In: *Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*. Ed. 12. Chișinău (Republica Moldova): Foxtrot SRL; 2023. p. 124-126. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/196075.
28. Cereniuc A, Fornea D, **Mazur E**, Donici E, Uncu L. Caracterizarea specificității în procesul de validare a unei metode HPLC de dozare pentru produsele combinate. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău (Republica Moldova); 2023. p. 661. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/195217
29. **Mazur E**, Gandacov V, Valica V, Uncu L. Analiza orotatului de potasiu în pulbere combinată. In: *Congresul Național de Farmacie „Farmacia de azi: de la tradiție la interdisciplinaritate și inteligență artificială”*. Ed. 19. Oradea-Chișinău: Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”; 2023. p. 37. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/189743
30. **Mazur E**, Valica V, Gandacov V, Uncu L. Preformulation researches of a combined powder

in the treatment of hypokalemia. In: *Book of Abstracts of the 21st International Symposium and Summer School on Bioanalysis (21st ISSSB)*. Târgu Mureș: University Press; 2023. p. 27. Disponibil: [AMM_69_S5_web-Book of Abstracts.pdf](#)

31. **Mazur E**, Gandacov V, Valica V, Uncu L. Evaluation of some technological parameters for active pharmaceutical ingredient and excipients in the preformulation process of combined powder. In: *Abstract Book of the 37th Balkan Medical Week „Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era”*. București: Balkan Medical Union; 2023. p. 22. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/192662
32. Cojocari C, **Mazur E**, Uncu L. Advantages of the refractometric method in the analysis of combined pharmaceutical forms. In: *Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova*. Ed. 2. Comrat: Universitatea de Stat din Comrat; 2023. p. 131-134. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/180986
33. Caraman A-B, **Mazur E**, Uncu L. Evaluation and selection of the excipients used in the formulation of powders. In: *Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova*. Ed. 2. Comrat: Universitatea de Stat din Comrat; 2023. p. 123-126. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/180931.
34. **Mazur E**, Shepel DF, Gandacov V, Valica V. The compatibility studies between excipients and potassium orotate in powder dosage form used in hypopotassemia by FT-IR analysis. In: *Матеріали III всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю*. Kharkiv (Ukraine): НФаУ; 2022. p. 84. Disponibil: [yps_materiali-konferencii_2022.pdf](#)
35. **Mazur E**, Valica V, Uncu L. Rolul potasiului în intoleranța la glucoză. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2022;29(3 Suppl 1):492. Disponibil: [492_1.pdf](#)
36. **Mazur E**, Shepel D, Valica V, Gandacov V, Uncu L. The compatibility studies between excipients and active substances in powder dosage form used in hypopotassemia by FT-IR analysis. In: *Abstract Book of the 20th International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Pécs (Hungary); 2022. p. 75. Disponibil: <http://bioanalitika.aok.pte.hu/meetings/SummerSchool2022/SummerSchool2022.html>
37. **Mazur E**, Uncu L. Determinarea orotatului de potasiu în amestec mecanic cu spironolactonă, aspartat de potasiu și magneziu prin spectrofotometrie UV-VIS. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău (Republica Moldova): Medicina; 2021. p. 426. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/142193
38. Uncu L, Evtodienco V, **Mazur E**. Validation of the spectrophotometric method for the dosing of some combined capsules. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău (Republica Moldova); 2021. p. 446. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/145168
39. **Mazur E**, Valica V, Uncu L. Analiza produselor vegetale și preparatelor medicamentoase aplicate în hipopotasemie. In: *Actualități și Perspective în Studiul Farmaceutic al Plantelor Medicinale*. Chișinău (Republica Moldova): Print-Caro SRL; 2021. p. 112. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/143065
40. **Mazur E**. Determinarea spironolactonei în amestec mecanic cu orotat de potasiu, aspartat de potasiu și magneziu prin spectrofotometrie UV-Vis. In: *Materialele Congresului Național de Farmacie*. Ed. XVIII. Oradea (Romania): Editura Universității din Oradea; 2021. p. 32. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/155320
41. **Mazur E**, Schmid M, Uncu L. Compatibility determination of potassium orotate with spironolactone by high-performance liquid chromatography. In: *Abstract Book of the*

Congress dedicated to the 75th anniversary of USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău: CEP Medicina; 2020. p. 668. ISBN 978-9975-82-198-8. Disponibil: <https://congres.usmf.md/arhiva/congres-2020/culegerea-de-rezumate/>

42. Guja E, **Mazur E**, Uncu L. Compatibility of active substances with auxiliary substances in medicinal products. In: *Abstract Book of the Congress dedicated to the 75th anniversary of USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău: CEP Medicina; 2020. p. 667. ISBN 978-9975-82-198-8. Disponibil: <https://congres.usmf.md/arhiva/congres-2020/culegerea-de-rezumate/>
 43. Virlan V, **Mazur E**, Valica V, Zara I, Uncu L. The thin layer chromatography application for identification of ciprofloxacin and econazole in combination. In: *Abstract Book of the Congress dedicated to the 75th anniversary of USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău: CEP Medicina; 2020. p. 688. ISBN 978-9975-82-198-8. Disponibil: <https://congres.usmf.md/arhiva/congres-2020/culegerea-de-rezumate/>
 44. Malachi M, **Mazur E**. Main methods applied for stability testing for fixed-dose combination products. In: *BIMCO Journal. Abstract Book of the Bukovinian International Medical Congress 2020*. Chernivtsi (Ukraine); 2020. p. 444. Disponibil: <https://bim.co.ua/wp-content/uploads/2020/03/BIMCO-Journal-2020.pdf>
 45. Guja E, **Mazur E**. Main methods to optimize divided compound powder. In: *BIMCO Journal. Abstract Book of the Bukovinian International Medical Congress 2020*. Chernivtsi (Ukraine); 2020. p. 443. Disponibil: <https://bim.co.ua/wp-content/uploads/2020/03/BIMCO-Journal-2020.pdf>
 46. Sîțari V, **Mazur E**. Determinarea potasiului prin metoda spectroscopiei de emisie. In: *Materialele Congresului al II-lea al Asociației Studenților Farmaciști din Republica Moldova „Medicamentul și farmacistul: actualități și perspective”*. Revista Farmaceutică a Moldovei. 2019;(1-4):28. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/124322
 47. **Mazur E**. Noi tendințe de tratament a hipopotasiemiei cu medicamente combinate. In: *Volum de rezumate ale Conferinței Naționale de Farmacie Clinică „Farmacia Clinică în Secolul XXI”*. București (Romania); 2019. p. 135-138.
 48. **Mazur E**, Valica V, Parii S, Gáspár A, Uncu L. Compatibility studies of active pharmaceutical ingredients in combined formulation through FT-IR analysis. In: *Abstract Book of the 19th International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Șuior (Romania); 2019. p. 92-93.
 49. **Мазур Е.**, Сытарь В. Методы определения калия в комбинированных фармацевтических формах [Methods for determination of potassium in combined pharmaceutical forms]. In: *BIMCO Journal. Abstract Book of the Bukovinian International Medical Congress BIMCO (Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених BIMCO)*, Chernivtsi (Ukraine); 2019. p. 436. Disponibil: <https://bim.co.ua/wp-content/uploads/2019/03/BJ-Web-2019-fin-.pdf>
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
 1. **Mazur E**, Uncu L, Valica V, Diug E, Parii S. **Certificat de inovator nr. 6429 din 12.01.2026**. Prepararea pulberii combinate cu conținut de aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă.
 2. **Mazur E**, Uncu L, Valica V, Parii S. **Certificat de inovator nr. 6428 din 12.01.2026**. Aplicarea metodologiei de determinare a compatibilității componentelor în forme farmaceutice solide combinate prin metoda spectroscopiei în infraroșu cu transformare Fourier (FTIR).
 3. Uncu L, Valica V, Parii S, **Mazur E**, Benea A, Gandacov V, Donici E. **Certificat de inovator nr. 6213 din 12.03.2024**. Aplicarea metodologiei de elaborare și validare a metodei spectrofotometrice UV-Vis de dozare pentru produse farmaceutice combinate.

4. Uncu L, Valica V, Parii S, **Mazur E**, Grițcan A, Gandacov V, Donici E. **Certificat de inovator nr. 6214 din 12.03.2024**. Aplicarea metodologiei de elaborare și validare a metodei cromatografiei de lichide de înaltă presiune (HPLC) de dozare pentru produse farmaceutice combinate.
 5. Uncu L, Valica V, Parii S, **Mazur E**, Grițcan A, Gandacov V, Donici E. **Certificat de inovator nr. 6215 din 12.03.2024**. Aplicarea metodologiei perfectate de studii de stabilitate pentru produse farmaceutice combinate.
- **Monografii farmaceutice și Regulamente tehnologice**
 1. **Mazur E**, Valica V, Uncu L, Parii S, Ștefanet T, Todiraș M. **Monografie farmaceutică**. Produs medicamentos combinat tetracomponent „Kaliumcell”, pulbere pentru administrare orală. Aprobata prin Decizia Consiliului Științific nr. 7/3 din 23.09.2025.
 2. **Mazur E**, Todiraș M, Valica V, Uncu L, Diug E, Parii S. **Regulament tehnologic**. Producerea pulberii combinate tetracomponent „Kaliumcell” pentru administrare perorală în sașete. Aprobata prin Decizia Consiliului Științific nr. 7/4 din 23.09.2025.

PARTICIPĂRI ACTIVE LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**
 - ✓ **Internaționale**
 1. **Mazur E**. The evaluation of dissolution profile and in vitro bioavailability. Scientific communication presented at: *24th International Symposium and Summer School on Bioanalysis (24ISSSB)*. Vienna (Austria); 5-14 iul. 2026.
 2. **Mazur E**. Aspecte evolutive în dezvoltarea pulberilor farmaceutice. *Societatea Română de Istoria Farmaciei, a XXVIII-a Reuniune Națională de Istoria Farmaciei*. Sibiu (Romania); 3-5 oct. 2019.
 - ✓ **Naționale**
 3. **Mazur E**. Cercetări farmaceutice de elaborare a produsului combinat „Kaliumcel”. Comunicarea prezentată la: *Congresul al X-lea al Farmaciștilor din Republica Moldova*. Chișinău (Republica Moldova); 22-23 nov. 2024. Raport în plen. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/22-23.11.2024_Program%20Congres%20AFRM_60%20ani%20FF%20RM_0.pdf
 4. **Mazur E**, Gandacov V, Valica V, Uncu L. Evaluation of some technological parameters for active pharmaceutical ingredient and excipients in the preformulation process of combined powder. Comunicarea prezentată la: Conferința științifică cu participare internațională „*De la dezvoltarea medicamentului până la bunele practici farmaceutice*”. Chișinău (Republica Moldova); 7-9 iun. 2023. Disponibil: [Publicații | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova](#)
 5. **Mazur E**. Сравнительный анализ разработанных методик количественного определения спиронолактона в смеси с калия оротатом. Comunicare prezentată la Conferința internațională științifico-practică „*Современные технологии в медицинском образовании*”, dedicată aniversării a 100 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină din Belarus. Minsk; 13-17 dec. 2021. Disponibil: [Publicații | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova](#)
 6. **Mazur E**, Gandacov V, Valica V, Uncu L. Determinarea orotatului de potasiu în amestec mecanic cu spironolactonă, aspartat de potasiu și magneziu prin spectrofotometrie UV-Vis. Comunicarea prezentată la: Conferința științifică anuală cu participare internațională „*Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*”. USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău (Republica Moldova); 20-22 oct. 2021. Disponibil:

<https://congres.usmf.md/arhiva/conferinta-2021/program-invitatie/>

7. **Mazur E.** Evaluarea comparativă a biodisponibilității preparatelor perorale cu conținut de potasiu și spironolactonă. Comunicarea prezentată la: Conferința științifică cu participare internațională „*Perspective în Cercetarea Produselor Farmaceutice de Origine Sintetică și Naturală*”. Chișinău-Minsk; 14 mai 2021. Disponibil: https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Program_invitatie_14.05.2021_1.pdf
 8. **Mazur E.** Restabilirea carenței de potasiu la nivel celular. Comunicarea prezentată la: Conferința științifico-practică națională „*Abordarea Sistemică - Metodologie în Cercetarea Farmaceutică*”. Catedra de Farmacie Socială „Vasile Procopișin”, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău (Republica Moldova); 16 apr. 2021. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/2021.04.16_Program_conferinta_Farmacie%20sociala_.pdf
 9. **Mazur E.** Carența potasiului în organism: cauze și soluții. Comunicarea prezentată la: Conferința științifico-practică „*Farmacistul și rolul lui în sistemul de sănătate*”. Chișinău (Republica Moldova); 20 nov. 2020. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/2020.11.20_Program_invitatie_conferinta_.pdf
 10. **Mazur E.** Aspecte de combinare a sărurilor organice de potasiu și magneziu într-o formă farmaceutică. Аспекты объединения органических солей калия и магния в одной лекарственной форме. Comunicarea prezentată la: Conferința științifică cu participare internațională „*Obținerea și cercetarea farmaceutică a unor noi molecule și produse farmaceutice cu potențial terapeutic*”. Chișinău-Minsk; 31 ian. 2020.
 11. **Mazur E.** Aplicarea metodelor spectrale în cercetarea compatibilității și stabilității preparatelor combinate. Comunicarea prezentată la: *Zilele Universității și Conferința științifică anuală a catedrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților*. Chișinău (Republica Moldova); 15-18 oct. 2019.
 12. **Mazur E, Parii S, Uncu L.** Aspectele de utilizare a diureticelor economisitoare de potasiu în monoterapie și combinații. Comunicarea prezentată la: Conferința științifico-practică dedicată celei de-a 55-a aniversări a Facultății de Farmacie a USMF „Nicolae Testemițanu” „*Învățămintul farmaceutic superior în serviciul ocrotirii sănătății*”. Chișinău (Republica Moldova); 11 sept. 2019.
 13. **Мазур Е., Сытарь В.** Методы определения калия в комбинированных фармацевтических формах. Comunicarea prezentată la: *Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених BIMCO 2019 - Bukovinian International Medical Congress*. Chernivtsi (Ukraine); 2-5 mai 2019.
- **Participări cu postere la forumuri științifice:**
 - ✓ **Internaționale**
 - 14. **Mazur E, Ionița D, Cristea M, Uncu L.** Compatibility evaluation of the lactose with some active pharmaceutical ingredients using thermal and spectroscopic techniques. *The 23rd International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Zagreb (Croatia); 6-15 iul. 2025.
 - 15. **Mazur E, Diug E, Grițcan A, Uncu L.** The stability study for the pharmaceutical form used in the hypokalemia treatment. *The 22nd International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Prague (Czech Republic); Charles University in Prague; 7-13 iul. 2024.
 - 16. **Mazur E, Gandacov V, Valica V, Uncu L.** Analiza orotatului de potasiu în pulbere combinată. *Congresul Național de Farmacie „Farmacia de azi: de la tradiție la interdisciplinaritate și inteligență artificială”*. Ed. XIX. Oradea (Romania); 27-29 sept. 2023.

17. **Mazur E**, Valica V, Gandacov V, Uncu L. Preformulation researches of a combined powder in the treatment of hypokalemia. *The 21st International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Târgu Mureș (Romania); 10-15 iul. 2023.
 18. **Mazur E**, Shepel D, Valica V, Gandacov V, Uncu L. The compatibility studies between excipients and active substances in powder dosage form used in hypopotassemia by FT-IR analysis. *The 20th International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Pécs (Hungary); 24-30 iun. 2022. Disponibil: <http://bioanalitika.aok.pte.hu/meetings/SummerSchool2022/Program-20thSummerSchool.html>
 19. **Mazur E**. Determinarea spironolactonei în amestec mecanic cu orotat de potasiu, aspartat de potasiu și magneziu prin spectrofotometrie UV-VIS. *Congresul Național de Farmacie*. Ed. XVIII. Oradea (Romania); 15-17 sept. 2021. Disponibil: https://cnfronline.ro/images/Brosura_Congres_CNFR_2021.pdf
 20. **Mazur E**. Noi tendințe de tratament a hipopotasemiei cu medicamente combinate. *Conferința Națională de Farmacie Clinică „Farmacia Clinică în Secolul XXI”*. București (Romania); 19-21 sept. 2019.
 21. **Mazur E**, Valica V, Parii S, Gáspár A, Uncu L. Compatibility studies of active pharmaceutical ingredients in combined formulation through FT-IR analysis. *The 19th International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Șuior (Romania); 8-13 iul. 2019.
- ✓ **Naționale**
22. **Mazur E**, Valica V, Mitina T, Parii S, Uncu L. Evaluation of complexometric titration and atomic absorption spectroscopy in the assay of magnesium aspartate. In: *MEDICINE, MOLECULAR AND ENVIRONMENTAL SCIENCES 2025, International Congress*. Chișinău; PP2.6, 10-15 November 2025.
 23. Culaxiz A, **Mazur E**, Uncu L, Valica V. Studiul compușilor cu activitate antioxidantă de origine vegetală și sintetică. Conferința Științifico-Practică Națională „*Plantele medicinale - actualități în cercetare și utilizarea terapeutică*”. Chișinău (Republica Moldova); 12-13 sept. 2025. Disponibil: https://farmacognozie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Prog_Conf.%20St.%20Pr.%E2%80%9DPM-actualit%C4%83%C8%9Bi%20%C3%AEn%20cercetare%20%C8%99i%20utilizare%20terapeutic%C4%83%E2%80%9D_12-13.09.25.pdf
 24. Zgherea E, **Mazur E**, Valica V. Evaluarea metodelor de analiză a orotatului de potasiu, care se aplică în tratamentul cu glicozide cardiace. Conferința Științifico-Practică Națională „*Plantele medicinale - actualități în cercetare și utilizarea terapeutică*”. Chișinău (Republica Moldova); 12-13 sept. 2025. Disponibil: <https://farmacognozie.usmf.md/ro/farmacognozie-cercetare/manifestari-stiintifice>
 25. Cojocari C, **Mazur E**, Valica V, Uncu L. Determinarea spectrofotometrică a spironolactonei în procesul de degradare. Conferința științifico-practică „*Reguli de bună practică în farmacie - de la teorie la practică*”. Ed. XIII. Chișinău (Republica Moldova); 28 nov. 2024. Disponibil: <https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/2024.11.28%20Program%20invitatie%20conferinta%20%20ed.%20a%20XIII-a.pdf>
 26. Culaxiz A, Zgherea E, Valica V, **Mazur E**, Uncu L. Impactul metodelor de evaluare ale proprietăților antioxidante asupra protecției celulare. Conferința științifico-practică „*Reguli de bună practică în farmacie - de la teorie la practică*”. Ed. XIII. Chișinău (Republica Moldova); 28 nov. 2024. Disponibil: <https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/2024.11.28%20Program%20invitatie%20conferinta%20%20ed.%20a%20XIII-a.pdf>

27. Andronachi (Pumnea) G, **Mazur E**, Valica V. Determinarea biodisponibilității pulberii cu conținut de aminoacizi. Conferința Științifică Anuală „*Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță*”. USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău (Republica Moldova); 17 oct. 2024. Disponibil: <https://congres.usmf.md/arhiva/conferinta-2024/programul/>
28. Fornea D, Cereniuc A, **Mazur E**, Grițcan A, Bozbei I, Uncu L. Influența factorilor de stres asupra stabilității formelor farmaceutice solide. Conferința științifico-practică „*Realizări și perspective ale industriei farmaceutice în Republica Moldova*”. Chișinău (Republica Moldova); 4 apr. 2024. Disponibil: <https://teo.usmf.md/sites/default/files/inline-files/FINAL%20PROGRAM%20CONFERIN%C8%9AA.pdf>
29. **Mazur E**, Caraman A-B, Uncu L. Analiza pieței farmaceutice a Republicii Moldova cu privire la medicamentele cu conținut de potasiu și magneziu. Conferința tinerilor cercetători „*Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*”. Ed. XII. Chișinău (Republica Moldova); 28 noiem. 2023. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/2023.11.28_Program_invitatie%20conferinta_0.pdf
30. Nicolaescu M, **Mazur E**, Valica V. Selectarea sărurilor de magneziu cu o biodisponibilitate înaltă și analiza acestora. Conferința tinerilor cercetători „*Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*”. Ed. XII. Chișinău (Republica Moldova); 28 noiem. 2023. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/2023.11.28_Program_invitatie%20conferinta_0.pdf
31. **Mazur E**, Andronachi (Pumnea) G, Valica V. Metode de determinare a biodisponibilității pulberilor combinate. Conferința tinerilor cercetători „*Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*”. Ed. XII. Chișinău (Republica Moldova); 28 noiem. 2023. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/2023.11.28_Program_invitatie%20conferinta_0.pdf
32. Cojocari C, **Mazur E**, Uncu L. Stabilitatea substanțelor medicamentoase în forme farmaceutice solide. Conferința tinerilor cercetători „*Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*”. Ed. XII. Chișinău (Republica Moldova); 28 noiem. 2023. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/2023.11.28_Program_invitatie%20conferinta_0.pdf
33. **Mazur E**, Gandacov V, Uncu L. Stabilitatea unei forme farmaceutice ototopice combinate în condiții de degradare accelerată. Conferința științifică anuală „*Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, Excelență și Performanță*”. Chișinău (Republica Moldova); 17-20 oct. 2023. Disponibil: <https://congres.usmf.md/arhiva/conferinta-2023/program-invitatie-2/>
34. Cereniuc A, Fornea D, **Mazur E**, Donici E, Uncu L. Caracterizarea specificității în procesul de validare a unei metode HPLC de dozare pentru produsele combinate. Conferința științifică anuală „*Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, Excelență și Performanță*”. Chișinău (Republica Moldova); 17-20 oct. 2023. Disponibil: <https://congres.usmf.md/arhiva/conferinta-2023/program-invitatie-2/>
35. Cojocari C, **Mazur E**, Uncu L. Avantajele metodei refractometrice în analiza formelor farmaceutice combinate. Conferința națională cu participare internațională „*Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova*”. Chișinău (Republica Moldova); 28-29 apr. 2023. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/2023.04.28%20Program_invitatie_conferinta_2.pdf
36. Caraman A-B, **Mazur E**, Uncu L. Evaluarea și selectarea unor excipienți utilizați în formularea pulberilor. Conferința națională cu participare internațională „*Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii*

Moldova”. Chișinău (Republica Moldova); 28-29 apr. 2023. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/2023.04.28%20Program_invitatie_conferinta_2.pdf

37. **Mazur E**, Valica V, Uncu L. Rolul potasiului în intoleranța la glucoză. Conferința științifică cu participare internațională „*Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*”. Chișinău (Republica Moldova); 19-21 oct. 2022. Disponibil: <https://congres.usmf.md/arhiva/conferinta-2022/program-invitatie/>
38. **Mazur E**, Schmid M, Uncu L. Aplicarea cromatografiei de lichide de înaltă presiune în evaluarea compatibilității orotatului de potasiu și a spironolactonei. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău (Republica Moldova); 21-23 oct. 2020. Disponibil: <https://congres.usmf.md/arhiva/congres-2020/program-invitatie/>
39. Guja E, **Mazur E**, Uncu L. Compatibilitatea substanțelor active cu cele auxiliare în preparate medicamentoase. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău (Republica Moldova); 21-23 oct. 2020. Disponibil: <https://congres.usmf.md/arhiva/congres-2020/program-invitatie/>
40. Virlan V, **Mazur E**, Valica V, Zara I, Uncu L. Aplicarea cromatografiei pe strat subțire pentru identificarea ciprofloxacinei și econazolului în combinație. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău (Republica Moldova); 21-23 oct. 2020. Disponibil: <https://congres.usmf.md/arhiva/congres-2020/program-invitatie/>
41. Mazur E, Valica V, Uncu L. Analiza produselor vegetale și preparatelor medicamentoase aplicate în hipopotasemie. Conferința Științifico-Practică Națională cu Participare Internațională „*Actualități și Perspective în Studiul Farmaceutic al Plantelor Medicinale*”. Chișinău (Republica Moldova); 1-2 oct. 2021. Disponibil: https://farmacognozie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Conf.%20Na%C8%9B%20cu%20Part.%20Internat._Chisinau_1-2.10.21_Mater_prog_rezum_ISBN.pdf

ADNOTARE

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

Teza de doctor în științe farmaceutice, Chișinău, 2026

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

PhD Thesis in Pharmaceutical Sciences, Chişinău, 2026

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DECLARAȚIE

Prin prezenta, subsemnata, **Mazur Ecaterina**, declar pe propria răspundere, că teza de doctor în științe farmaceutice cu tema ”**Elaborarea produsului medicamentos combinat nou cu utilizare în hipopotasemie**” este elaborată de către mine personal, materialele prezentate sunt rezultatele propriilor cercetări, nu sunt plagiate din alte lucrări științifice și nu a mai fost prezentată la o instituție de învățământ superior din țară sau străinătate.

De asemenea declar, că toate sursele utilizate, inclusiv din Internet, sunt indicate în teza de licență, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului:

- ✓ toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt scrise cu referința asupra sursei originale;
- ✓ reformularea în cuvinte proprii a textelor altor autori deține referința asupra sursei originale;
- ✓ rezumarea ideilor altor autori deține referința exactă la textul original;
- ✓ metodele și tehnicile de lucru preluate din alte surse dețin referințe exacte la sursele originale

Data 27.05.2026

Doctorandă: Mazur Ecaterina



Conducător de doctorat: Uncu Livia



CV

		
Informații personale		
Nume / Prenume	Mazur Ecaterina	
Adresa	N.Titulescu 47, ap.110, mun.Chișinău, 2032, Republica Moldova	
Telefoane	serviciu: (+373) 22 205 545, Mobil: (+373) 78 01 59 07	
e-mail	ecaterina.mazur@usmf.md	
Sex	Feminin	
Data nașterii	04 aprilie 1986	
Naționalitatea	Moldova	
Titlul științific	Cercetător științific	
Titlul științifico-didactic	Asistent universitar	
Experiența profesională		
2020-prezent	<i>Laboratorul de Elaborare, Analiză și Control Medicamentului, Centrul de Dezvoltarea Medicamentului, Universitate de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Malina Mica 66</i>	
2012-2019	<i>Laboratorul Tehnologie Farmaceutică și Transfer tehnologic, Centrul Științific al Medicamentului, Universitate de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, în funcție de cercetător științific</i>	
2015-prezent	Universitate de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” ca asistent universitar	
2010-2012	Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Laboratorul Tehnologie Farmaceutică și Transfer tehnologic, am fost angajata în funcția de cercetător științific stagiar până la trecerea prin concurs din 08.10.2012	
2009-2012	”Amofarm-Diverse”SRL, am fost angajată în funcția de farmacist-manager	
Educație și formare		
2010-2012	Specialitate Farmacie, diploma nr.005226 din 01.08.2012, Universitate de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova	
2005-2010	Farmacist, diploma nr.510210210945 din 14.06.2010, Universitate de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova	
Discipline principale studiate	Chimie farmaceutică si toxicologică, Controlul medicamentului Tehnologia medicamentului Farmacologie,	

	Farmacognozie Bazele activității farmaceutice și Management
Numele și tipul instituției de învățământ	<i>Universitate de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova</i>
Alte formări/instruiri	
	Educație profesională continuă:
13.01.2020-31.01.2020	„Actualități în analiza, controlul și standardizarea medicamentelor”, Universitate de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, 90 credite.
9.11.2020-27.11.2020	„Particularitățile toxicologice medicamentelor”, Universitate de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, 90 credite.
23.02-13.03.2015	„Relații structura-activitate a medicamentelor. Analiza biofarmaceutică”, Universitate de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, 90 credite.
23.03-10.04.2015	„Actualități în tehnologia farmaceutică. Biofarmacie. Forme farmaceutice moderne.”, Universitate de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, 90 credite.
	Cursurile de instruire prin program CEEPUS:
05.07.202 6-14.07.2026	M-RO-0010-2526-212976 University of Vienna, Department of Analytical Chemistry, Vienna, Austria, Univ.-Prof. Dr. Margit Cichna-Markl , as short term students
24.04.2026-15.05.2026	M-RO-0010-2526-207386 Charles University, Faculty of Science, Prague, Czech Republic, Associate Professor Tomas Krizek , as short term students
06.07.2025-15.07.2025	M-RO-0010-2425-197388 University of Zagreb, Faculty of Science, Zagreb, Croatia, as short term students
7.07.2024 - 13.07.2024	M-RO-0010-2324-180305, Faculty of Science, Charles University in Prague, Czech Republic, Associate Professor Tomas Krizek , as short term students
27.05.2024 - 27.06.2024	M-RO-0010-2324-177661, Department of Chemistry, University of Warsaw, Dr hab. Ewa Pobozy , Warsaw, Poland, as short term students
22.05.2024-28.05.2024	M-RO-0010-2324-183000, Semmelweis University, Department of Biophysics and Radiation Biology, D.Sc. Jolan Harsfalvi , Budapest, Hungary, as course intensiv
10.07.2023 - 16.07.2023	M-RO-0010-2223-167051, ”George Emil Palade” University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Targu Mures, Department of Physical Chemistry, Dr. Gabriella Donáth-Nagy , as short term students
24.06.2022-30.06.2022	M-RO-0010-2122-158750 University of Pécs, Department of Analytical Chemistry / Institute of Bioanalysis, Dr. Kilar Ferenc , Pech, Ungaria, as short term students
07.06.2021 - 03.07.2021	CIII-RO-0010-15-2021-M-145591, Faculty of Natural Sciences, Department of Chemistry, Neofit Rilski South-West University - Blagoevgrad, Assoc. prof. Tamara Pajpanova , Blagoevgrad, Bulgaria, as short term students

09.03.2020 - 09.06.2020	CIII-RO-0010-14-1920-M-137625, University of Graz, Institute of Pharmaceutical Sciences /Department of Pharmaceutical Chemistry, Dr. Martin Schmid , Graz, Austria, as short term students
01.03.2019 - 31.03.2019	CIII-RO-0010-13-1819-M-124949, University of Debrecen, Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Dr. Attila Gáspár , Debrecen, Ungaria, as short term students
	Domeniul de activitate științifică
Specialitatea de bază	316.01 Farmacie
Tema tezei de doctorat	<i>Elaborarea produsului medicamentos combinat nou cu utilizare în hipopotasemie</i>
Participarea la proiecte	
2025-2027	25.80013.8007.10ROMD Optimizarea procesului și a variabilelor de formulare în proiectarea lipozomilor sensibili la pH pentru livrarea medicamentelor anticanceroase
2025-2027	25.80013.8007.14ROMD Dezvoltarea unei formulări topice combinate cu dublă acțiune terapeutică și proprietăți biofarmaceutice optimizate utilizând nanovezicule transportoare
2025-2026	25.80012.8007.06TCElaborarea și caracterizarea formelor farmaceutice topice obținute pe bază de polizaharide, cu conținut de extracte din plante medicinale cu acțiune antibacteriană
2024-2027	080301Dezvoltarea produselor farmaceutice noi din materie primă locală
2020-2023	20.80009.8007.14 Cercetări complexe de elaborare a noilor produse farmaceutice antiinfecțioase autohtone pentru optimizarea farmacoterapiei afecțiunilor stomatologice, orofaringiene și auriculare ca cercetător științific
2019-2020	19.80013.80.07.08A/BL Obținerea și cercetarea farmaceutică a derivaților de propiltiodiazolochinazolin-onă cu proprietăți biofarmaceutice optimizate. Proiect de cercetare bilateral moldo-belarus ca cercetător științific
2015-2019	15.817.04.44A Cercetări complexe în domeniul elaborării și implementării de noi forme farmaceutice ale medicamentelor de origine vegetală și obținute prin sinteză de medicamente ca cercetător științific stagiar
2011-2014	11.817.09.15A Studii privind elaborarea și implementarea medicamentelor destinate optimizării farmacoterapiei bazate pe dovezi ca cercetător științific stagiar
	<i>Date statistice privind numărul total de publicații științifice și metodico-didactice</i>
Autor și coautor	

	Rezultatele au fost publicate: articole -11, inclusiv articole în reviste ISI, SCOPUS - 1 (IF 6.9), dintre care 2 articole în calitate de monoautor; rezumate - 38, dintre care 4 rezumate în calitate de monoautor, inclusiv în culegeri ale manifestărilor științifice internaționale - 14; prezentarea acestora în cadrul a 41 de participări active la manifestări științifice naționale și internaționale, inclusiv comunicare în plen - 1, comunicări orale - 12, postere - 28; certificate de inovator - 5 (dintre care 2 în calitate de primul autor), regulament tehnologic - 1, monografie farmaceutică - 1, manuale-3, acte de implementare - 12: în practică la SC „Balkan Pharmaceuticals” SRL - 1, în procesul științifico-practic - 5, inclusiv în cadrul Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; în procesul didactic la curriculum-ul disciplinelor Facultății de Farmacie - 6.				
Alte activități					
2022-2023 2021-2022 2020-2021 2018-2019 2017-2018 2016-2017	Secretar a Comisiei de Stat de Susținerea Tezelor de Licența la Catedra Chimie Farmaceutică și Toxicologică				
2023 2022 2021 2018 2017	Secretar a Comisiei de Stat de Examen de Rezidentura la catedra Chimia Farmaceutică și Toxicologică				
	Aptitudini și competențe personale				
Limba maternă	Română				
Autoevaluare	Înțelegere		Vorbire		Sciere
Nivel european (*)	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
Rusa	C2	C2	C2	C2	C2
Engleza	B2	B2	B2	B2	B2
	(*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine				
Competențe și aptitudini PC	Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point; Internet; SPSS; Sisteme Informaționale Automatizate				
Competențe organizaționale/ manageriale	Capacitate de analiză și sinteză. Responsabilitate. Lucrare în echipa				
Competențe dobândite la locul de muncă	O bună cunoașterea tehnicii de lucru cu aparate din laborator: HPLC, spectrofotometru, polarimetru, refractometru, pH-metru, spectrometru de absorbție atomică O bună cunoaștere a proceselor de control al calității (în prezent fiind responsabil cu auditul calității)				
Informații suplimentare	Nu sunt căsătorită, n-am copii Permis de conducere - Categoria B				
Persoane de referință:	Uncu Livia, dr. hab. șt. farm, conf. univ., livia.uncu@usmf.md , tel. mob. (+373) 69070355. Parii Sergiu, dr. hab. med., conf. cercet. sergiu.parii@usmf.md , tel. mob. (+373) 69616999.				