

# OPTIMIZAREA FORMULĂRII UNOR SUPOZITOARE VAGINALE CU CLOTRIMAZOL

## *Optimization formulation of clotrimazole vaginal suppositories*

*Dr. Laura Vicaș*

*Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea*

### REZUMAT

Clotrimazolul este un derivat de imidazol utilizat frecvent ca antifungic cu spectru larg de acțiune, cu o bună activitate antimicotică la nivelul mucoasei vaginale. Obiectivul urmărit în realizarea lucrării a fost efectuarea unui studiu în vederea optimizării formulei de preparare a supozitoarelor vaginale luând spre studiu ca excipienți – untul de cacao, masa estarinum, polietilenglicolii și Suppoweiss. Am urmărit după realizarea preparării supozitoarelor vaginale, evaluarea calitativă a produsului farmaceutic conform prevederilor normelor de calitate în vigoare și a Farmacopeei Române ediția a X a. Prin studiul efectuat am putut furniza formule farmaceutice cu aplicare la nivelul mucoasei vaginale cu bune proprietăți farmaceutice, farmacologice și farmacocinetice.

**Cuvinte cheie:** clotrimazol, Suppoweiss, supozitoare vaginale, control calitate

### ABSTRACT

Imidazole derivative clotrimazole is commonly used as broad-spectrum antifungal action, with good antifungal activity in the vaginal mucosa. The objective in carrying out the work was a study to optimize the preparation formula taking vaginal suppository to study the ingredients – cocoa butter, Massa estarinum, polietilenglicolii and Suppoweiss. I followed after the preparation of vaginal suppositories, pharmaceutical product quality evaluation according to quality standards in force and the Romanian Pharmacopoeia X edition. Through the study we could provide pharmaceutical formulations with application to the vaginal mucosa with good pharmaceutical properties, pharmacology and pharmacokinetics.

**Key words:** clotrimazol, Suppoweiss, supozitoare vaginale, control calitate

### INTRODUCERE

Cercetările noastre au urmărit realizarea mai multor formule de supozitoare în care s-a incorporat clotrimazolul ca și substanță activă. În mod tradițional, micozele sunt infecții antifungice superficiale sau sistemice. Derivații de imidazol din grupul cărora face parte și clotrimazolul se utilizează atât toic, cât și sistemic. Spectrul său larg de activitate fungicidă, posibilitatea utilizării lui pentru tratament

local, ne-au determinat să realizăm o formulă îmbunătățită a supozitoarelor cu aplicare vaginală și care să determine o bună biodisponibilitate a substanței active. În acest sens, în studiul efectuat după stabilirea formulei optime de preparare a supozitoarelor, am urmărit îndeplinirea exigențelor de calitate prin determinarea temperaturii de fuziune, a caracteristicilor reologice, timpul de dezegregare, precum și studiul difuziunii substanței active din preparate.

Adresa de corespondență:

Dr. Laura Vicaș, Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea, Str. N. Jiga, Nr. 29, Oradea  
e-mail: lvicas@uoradea.ro

## MATERIAL ȘI METODĂ DE PREPARARE

Supozitoarele s-au obținut prin metoda de topire și turnare. Substanțele active sunt încorporate prin suspendare. Am realizat patru formule de preparare a supozitoarelor vaginale, iar ca substanță activă am luat în studiu clotrimazolul ca antimicotic, derivat de imidazol, cu spectru larg fungicid. Formulele de preparare ale supozitoarelor sunt redată în tabelul 1, fiind incluse atât concentrația în substanță activă, cât și raportul de excipienți necesari pentru preparare.

Supozitoarele s-au obținut prin metoda de topire și turnare. Substanțele active sunt încorporate prin suspendare.

Pentru realizarea obiectivului lucrării, ca excipienți în formularea supozitoarelor am folosit atât vehicule care prezintă caracteristici lipofile, cât și hidrofile. Astfel, pentru formula I am utilizat masa estarinum, la formula II – untul de cacao, la formula III – amestecul de polietilenglicoli, iar formula IV – Suppoweiss, sortul D.

Untul de cacao este un excipient lipofil având în compoziție trigliceride mixte, oleo-palmito-stearice cu punct de fuziune 30-35°C. Este nereactiv și compatibil cu majoritatea substanțelor medicamentoase. Se pretează la prepararea prin toate metodele. Buna toleranță precum și o stabilitate bună reprezintă avantaje care trebuie luate în considerare la alegerea excipientului.

Există și o serie de inconveniente în utilizarea untului de cacao: se topește la temperaturi relativ reduse față de temperatura corpului, are slabă capacitate de încorporare a apei, existența mai multor modificări cristaline va determina variații majore pentru difuziune. Din acest motiv, pentru a corectiva punctul de fuziune, am adăugat în formula II – ceară de albine.

Excipienții hidrosolubili, polietilenglicoli (amestec 400:4000) datorită solubilității în apă pun în contact direct substanța activă cu mucoasa asigurând

o resorbție bună a moleculelor active terapeutice. Prezintă toleranță fiziologică bună, dar pot produce senzații de arsură datorită cărora are loc o eventuală eliminare reflexă a supozitoarelor. Polietilenglicolii au punct de fuziune ridicat (50-60), dar sunt solubili în secrețiile mucoasei rectale. În amestecul de polietilenglicoli fluidificat pe baie de apă am dispersat prin suspendare clotrimazolul și apoi am încorporat acidul lactic.

În formula IV am folosit ca excipient în prepararea supozitoarelor vaginale bază Suppoweiss, o bază lipofilă, de diferite tipuri prezentând caracteristici diferite de la un sort la altul. În formula de față am folosit sortul D cu punct de topire de 40-42°C, indicele hidroxil 15-25; indicele de saponificare de 225-245 și un indice de aciditate de 0,2. În baza de supozitor fluidificată pe baie de apă am încorporat prin suspendare clotrimazolul și acidul lactic.

## CONTROLUL CALITĂȚII SUPOZITOARELOR

Verificarea calității supozitoarelor se efectuează conform normelor prevăzute de Farmacopeea Română, ediția a X-a, și a condițiilor de calitate impuse de Farmacopeea Europeană ediția 7.1.

Pentru aprecierea calității supozitoarelor preparate am urmărit: determinarea aspectului, a variațiilor în greutate, rezistența mecanică, timpul de dezagregare, temperatura de fuziune, determinarea vâscozității.

### Determinarea aspectului

Conform FR X, supozitoarele trebuie să aibă aspect omogen și să-și păstreze forma și consistența la temperatura camerei. În secțiune longitudinală, examinate cu lupa (4.5 x) nu trebuie să prezinte aglomerări de particule, cristale sau bule de aer.

Supozitoarele preparate au aspect omogen în secțiune, sunt de culoare alb-gălbui și au miros caracteristic componentelor.

Tabelul 1. Formule de supozitoare cu clotrimazol

COMPONENTE	FORMULA I (g)	FORMULA II (g)	FORMULA III (g)	FORMULA IV (g)
CLOTRIMAZOL	0,2	0,2	0,2	0,2
Acidum lacticum	0,1	0,1	0,1	0,1
Masa Estarinum q.s.ad	3,00	–	–	–
Ceară	–	0,5	–	–
Butir Cacao q.s.ad	–	3,00	–	–
PEG 400:4000 (1:1) q.s.ad	–	–	3,00	–
SUPOWEISS q.s.ad	–	–	–	3,00

### Variații în greutate

Am luat și am cântărit 20 de supozitoare, determinând masa medie. În acest sens supozitoarele le-am cântărit individual. Față de masa medie calculată, masă individuală poate să prezinte abateri de  $\pm 7\%$ .

Supozitoarele preparate prezintă abateri ale variației în greutate corespunzătoare.

### Determinarea temperaturii de fuziune a masei de supozitoare

Pentru determinarea punctului de fuziune ascendent am utilizat capilare de sticlă cu diametrul de 2 mm și cu lungime de 10 cm. Prin imersarea unei extremități în masa topită se recoltează în fiecare capilar o probă de 1 cm pe care l-am lăsat să se solidifice la temperatura camerei, 22°C.

Pentru fiecare formulă de supozitoare am folosit 6 capilare, dintre care trei au fost menținute la temperatura ambiantă (22°C) timp de o săptămână înainte de determinarea punctului de fuziune și trei au fost păstrate la temperatura de 30°C timp de o săptămână pentru a realiza studiul îmbătrânirii artificiale. Pentru determinarea punctului de topire ascendent, capilarele au fost fixate de tija unui termometru. Pentru probele care conțineau excipient liposolubil capilarele au fost imersate într-un pahar cu 500 ml apă dispus pe placa termică a unui agitator magnetic prevăzut cu un sistem de reglare a temperaturii de încălzire.

În cazul probelor cu excipient pe bază de PEG-uri, apa a fost înlocuită cu ulei de floarea soarelui. Rezultatele obținute sunt redată în tabelul 2.

**Tabelul 2. Determinarea temperaturii de fuziune**

Formula	Punct de topire (°C)	Timp de dizolvare (s)
I	36	–
II	34,5	–
III	45,5	785
IV	45	–

#### Rezultate și discuții (tabelul 2)

În privința comportării la topire se constată că supozitoarele cu excipienți liposolubili au puncte de topire cuprinse între 34,5-36°C. În cazul utilizării polietilenglicolilor ca excipienți pentru supozitoare, punctele de topire sunt mai mari, având valori de aproximativ 45-46°C (valori ce nu corespund temperaturii rectale). Aceste supozitoare prezintă însă timp de dizolvare de aproximativ 13 minute, ceea ce are importanță în eliberarea substanței active în lumenul rectal într-un timp corespunzător.

### Determinarea caracteristicilor reologice ale supozitoarelor

S-au utilizat vâscozimetru Rheotest RV12 cuplat cu înregistrator de la calculator.

Curbele reologice au fost determinate pe masă la temperatură constantă de 37°C și ele includ un interval pentru gradientul vitezei de forfecare până la  $700s^{-1}$  într-un interval de timp de 5 minute.

Pentru fiecare formulă de supozitoare care conține excipient lipofil, curba reologică a fost obținută pe o probă constituită din 6 supozitoare alese aleator.

Înainte de determinare, proba a fost menținută timp de 20 de ore la 37°C, temperatura fiind reglată cu ajutorul termostatului.

Determinarea a fost făcută în felul următor:

- pentru supozitoarele menținute la temperatura ambiantă (22°C) timp de o săptămână;
- pentru supozitoare supuse testului de îmbătrânire artificială.

În cazul supozitoarelor cu excipient polietilenglicol, care în mediul rectal cedează substanța activă ca urmare a dizolvărilor în secreția apoasă a supozitoarelor obținute, am urmărit cedarea clotrimazolului ca urmare a dizolvărilor supozitoarelor obținute în 5 ml apă pentru un supozitor. Rezultatele obținute sunt trecute în tabelul 3.

**Tabelul 3. Determinarea caracteristicilor reologice la 37°C**

Formula	Vâscozitatea (mPs)					
	După preparare (12h)			Îmbătrânite artificial (7 zile)		
Timp	1	2	3	1	2	3
I	33.5	35	35.5	32.5	32	33
II	37.5	37	36.8	37	36.8	37.1
III	36.6	37	36.2	41.2	41.5	41.4
IV	38.2	38.5	38.7	42.5	43	43.4

#### Rezultate și discuții (tabelul 3)

Valorile obținute demonstrează că datorită conținutului ridicat de substanță activă, migrarea ei a suferit inițial o încetinire provocată de vâscozitatea produsă de masa supozitoarelor topite cu aceeași concentrație de substanță activă nedizolvată.

Supozitoarele cu excipienți liposolubili au prezentat o vâscozitate inițială mai mare ca urmare a prezenței principiului activ nedizolvat aflat în stare de suspensie; abia după primele intervale de timp, vâscozitatea s-a redus ca urmare a sedimentării particulelor nedizolvate de substanțe active, în afara masei de supozitoare topite.

Același lucru a avut loc și în cazul supozitoarelor preparate cu amestecul de PEG. Datorită unei cantități mai mari de substanță activă în suspensie, vâscozitatea inițială la 37°C a fost mai mare. Ca urmare a sedimentării substanței active a avut loc o reducere a vâscozității. Cantitatea mai mare de substanță activă în suspensie a indus proporțional o depunere mai rapidă a particulelor de substanță activă în afara masei topite, reducându-se și vâscozitatea.

### Determinarea timpului de dezagregare

Am efectuat determinările pentru timpul de dezagregare al supozitoarelor în soluție de ser fiziologic, la 37°C, utilizând tehnica specificată în FR X. Rezultatele sunt redată în tabelul 4.

Tabelul 4. Valorile timpului de dezagregare (minute)

Formula	Imediat după preparare	După o conservare de o lună la 2-8°C	După o conservare de o lună la 25°C
I	7	9	13
II	8	10	12
III	18	32	–
IV	17	30	40

### Rezultate și discuții (tabelul 4)

Din interpretarea rezultatelor obținute reiese că supozitoarele preparate de noi au un timp de dezagregare corespunzător asigurând o bună cedare a substanței active la locul de aplicare.

### Determinarea sarcinii la rupere

Determinările s-au efectuat utilizând aparatul ERWEKA tip Electrolab, la temperaturile de 20°C (±1°C). Înainte de efectuarea determinărilor supozitoarele le-am păstrat timp de 24 ore la temperatura la care are loc determinarea.

Sarcina inițială este de 600 g. După un minut se adaugă sarcină de 200 g. Dacă supozitorul nu se deformează se continuă adăugarea de greutate (fiecare de 200 g), păstrând intervalul de 1 minut după fiecare atârănare până la ruperea supozitorului.

Evaluarea determinărilor am urmărit-o luând în considerare datele din literatura de specialitate. Rezultatele sunt redată în tabelul 5.

Tabelul 5. Determinarea sarcinii la rupere

Formula	Rezistența la rupere (media a 10 determinări)
I	1.600
II	2.800
III	2.000
IV	2.200

Din analiza rezultatelor obținute putem aprecia că supozitoarele realizate de noi au o rezistență la rupere corespunzătoare, lucru care le asigură păstrarea integrității la preparare, cât și pe parcursul conservării.

### Studiul difuziunii substanței active din supozitoare prin membrana artificială

În repetate rânduri s-a demonstrat că disponibilitatea unei substanțe active din supozitoare ar fi condiționată de tipul de excipiente care determină eli-

berarea acesteia. Un alt aspect cunoscut este faptul că tipul și caracteristicile substanței active influențează de asemenea disponibilitatea.

În afara parametrilor menționați, disponibilitatea substanței active mai poate fi influențată de durata de timp care s-a scurs de la prepararea supozitoarelor. Odată cu trecerea timpului și în funcție de variația condițiilor termice din timpul perioadei de stocare, excipientul poate suferi modificări care sunt de așa natură încât provoacă modificări ale temperaturii și vitezei de topire. În consecință va induce variații ale vâscozității supozitoarelor la temperatura corpului. Viteza cu care are loc cedarea substanței active, deci disponibilitatea ei pentru absorbție, este mai mult sau mai puțin compromisă.

Studiul influenței parametrilor mai sus menționați (caracteristicile substanței active, tipul excipientului, îmbătrânirea supozitoarelor) asupra vitezei de cedare a fost efectuat pentru fiecare formulă de supozitoare preparată.

Pentru toate formulele preparate în cadrul acestui obiectiv s-a utilizat o metodă de testare „in vitro”, bazată pe procesul de difuziune, printr-o membrană de dializă, iar substanța activă cedată a fost identificată prin metoda spectrofotometrică în UV, la o lungime de undă de 261 nm.

Ca model experimental am confecționat o membrană de dializă, în care se introduc 5 ml tampon fosfat cu pH= 4,5 (pH-ul lichidului din vagin) cufundat într-o soluție exterioară cu pH= 7,4 (asemănătoare serului sanguin).

Soluția prelevată a fost înlocuită de fiecare dată cu o cantitate egală de solvent pur. Rezultatele obținute au fost trecute în tabelul numărul 6.

Pe baza datelor obținute au fost trasate curbele de cedare a substanțelor active din supozitoarele cu baze diferite.

Eliberarea substanței active din supozitoare este condiționată de cantitatea de substanță activă conținută pe supozitor.

Tabelul 6. Difuziunea substanțelor active

Formula	Substanța activă	TIMPUL (minute)									
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	
I	Clotrimazol %	10	20,9	30	38	48,5	50	46	25	10,5	
II	Clotrimazol %	10,5	20	28,5	32	45	53	46	26	10	
III	Clotrimazol %	10	16,5	28	36	48	38	26	16	10,5	
IV	Clotrimazol %	10,5	20,8	30,5	40	48	51	46	32	20	

În cazul utilizării polietilenglicolilor ca excipienți pentru supozitoare, cedarea substanței active nu

mai este reglată de condițiile de topire a supozitoarelor la temperatura rectală, ci de condițiile de dizolvare în apă a excipienților hidrofilii de la nivelul mucoasei respective.

Rezultatele obținute sunt trecute în tabelul numărul 6 și prin reprezentare grafică s-au obținut figurile 1-4 din care se observă că substanța activă încorporată s-a cedat cel mai bine din supozitoarele preparate conform formulei III.

Figura 1. Reprezentarea grafică a difuziei clotrimazolului din formula I

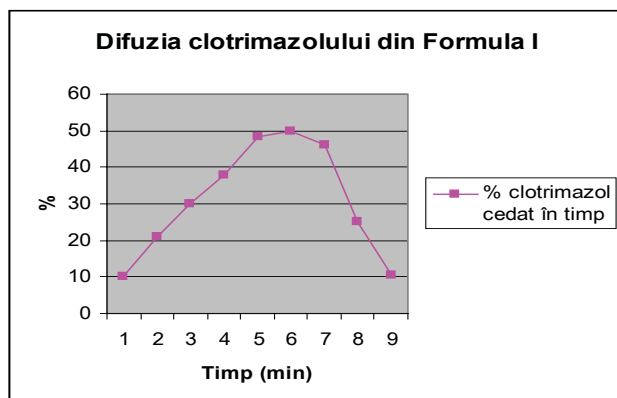


Figura 2. Reprezentarea grafică a difuziei clotrimazolului din formula II

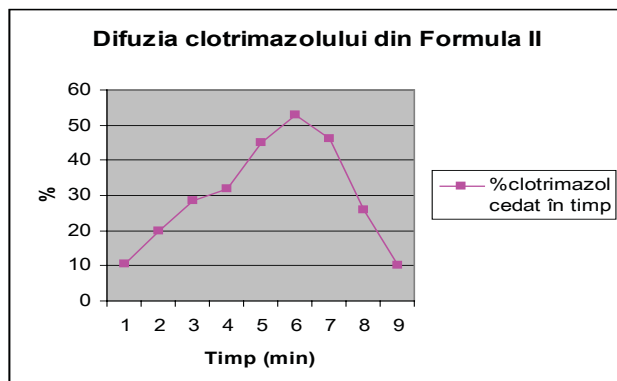


Figura 3. Reprezentarea grafică a difuziei clotrimazolului din formula III

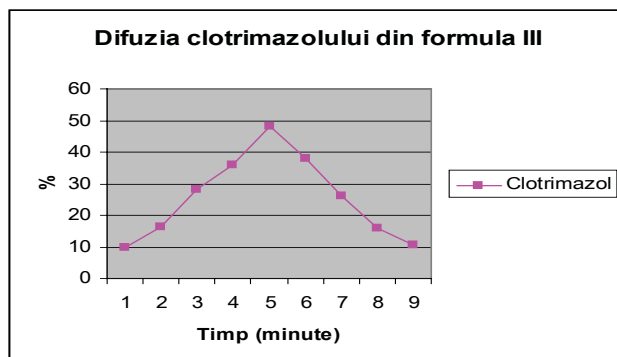
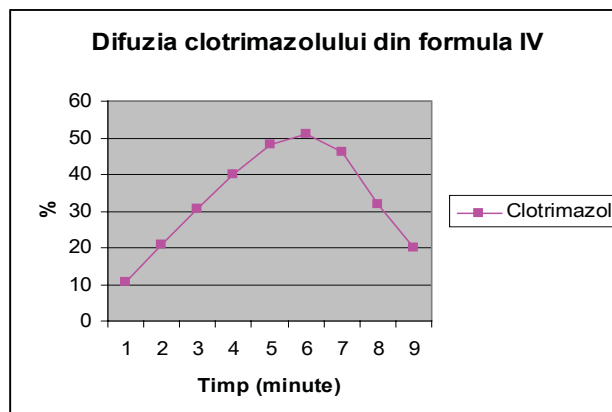


Figura 4. Reprezentarea grafică a difuziei clotrimazolului din formula IV



### Rezultate și discuții

Greutatea moleculară a polietilenglicolilor folosiți are o influență determinantă asupra vitezei de dizolvare în apă. Cu cât ea este mai mare, cu atât viteza de dizolvare în apă a supozitoarelor este mai mică.

Evoluția vitezei de dizolvare a supozitoarelor s-a reflectat în mod necesar asupra disponibilității substanței active din supozitoare. În urma prezentului studiu am stabilit tehnologia de preparare a supozitoarelor cu clotrimazol, folosind trei excipienți lipofili și unul hidrofil.

### CONCLUZII

În urma studiului efectuat putem afirma că modificările caracteristicilor fizico-chimice ale unei substanțe active pot implica variații sensibile ale disponibilității din forma farmaceutică. Folosirea excipienților lipofili demonstrează că și condițiile de conservare ale supozitoarelor au o influență importantă asupra disponibilității substanței active. Utilizarea amestecului hidrosolubil de excipienți, cel de polietilenglicoli garantează constanta cedării substanțelor active. Am reușit să evidențiem că și concentrația substanței active din supozitoare are o influență asupra disponibilității acestora.

Având în vedere încercările noastre de a îmbunătăți formularea unor supozitoare vaginale cu acțiune antimicrobică, sperăm ca prezentul studiu să constituie un punct de plecare pentru o nouă formulă de preparare.

### BIBLIOGRAFIE

1. Alam MA, Ahmad FJ, Khan ZI, Khar RK, Ali M – Development and Evaluation of Acid-buffering Bioadhesive Vaginal Tablet for Mixed Vaginal Infections. *AAPS PharmSciTech*. 2007; 8(4);
2. Chang JY, Oh Y-K, Choi H-G, Kim YB, Kim C-K – Rheological evaluation of thermosensitive and mucoadhesive vaginal gels in physiological conditions. *Int J Pharm*. 2002;241:155-163
3. Cristea Aurelia – *Tratat de farmacologie*, Ed. Medicală, București, 2008

4. Francois M, Snoeckx E, Putteman P, Wouters F, De Proost E, Delaet U, Peeters J, Brewster ME – A Mucoadhesive, Cyclodextrin-based Vaginal Cream Formulation of Itraconazole. *AAPS PharmSci.* 2003; 5 (1);
5. Gennaro AR – Remington: The Science and Practice of Pharmacy, H. Schott, Ed. Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 2005
6. Hardman J, Limbird L – The pharmacological basic of therapeutics, Goodman&Gilman's, 10<sup>th</sup> edition, 2002
7. Popovici Iuliana, Lupuleasa D – Tehnologie farmaceutică, vol. II, ed. Polirom, Iași, 2011
8. Svirskis D, Jadranka TS, Rodgers A, Garg S – Development of a controlled release drug delivery system based on conducting polymers, Asia-Pacific Symposium on Nanobionics, Wollongong, Australia, 2008, June 22-25.
9. Vermani K, Garg S, Zaneveld L – Assemblies for in vitro measurement of bioadhesive strength and retention characteristics in simulated vaginal environment. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002;28:1133-1146.
10. \*\*\* – Farmacopeea Română, Ediția a X a, Ed. Medicală, București, 2008
11. \*\*\* – Farmacopeea Europeană, ediția 7.1, 2011

## 3 TOP 20 JUCĂTORI FARMA ÎN T1. CREȘTEREA PIEȚEI LOCALE, FRÂNATĂ DE CREANȚE

Piața locală farmaceutică a înregistrat, în primele trei luni ale anului, o creștere „modestă” de 5,6% în euro față de primul trimestru din 2010, până la 637 milioane de euro, pe fondul problemelor legate de lichidități și al incertitudinilor privind eliberarea de medicamente în regim compensat, potrivit firmei de cercetare IMS Health România.

Exprimată în lei, creșterea pieței a fost mai mare, de 8,3%, echivalentul valorii de 2,7 miliarde de lei. În aceeași perioadă din 2010, piața farma a crescut cu peste 17%, până la aproape 2,5 miliarde de lei.

„Pe tipuri de produse este notabilă evoluția deosebită în unități a segmentului de OTC-uri (medicamente eliberate fără rețetă medicală – n. red.), care prin adaptarea politicilor comerciale și a promovării în mass-media intensive a reușit să obțină o creștere volumică de peste 12% în primul trimestru din 2011 față de perioada similară a anului trecut”, potrivit raportului IMS Health. În cifre, IMS indică pentru segmentul de OTC-uri o valoare de 322 milioane de lei în primul trimestru.

În ceea ce privește segmentul medicamentelor eliberate pe bază de rețetă medicală (Rx), specialiștii companiei de cercetare au remarcat o evoluție pozitivă susținută de ofensiva genericelor, care au înregistrat o creștere de 15% versus avansul de 2% raportat de originale. Astfel, valoarea pieței de Rx-uri a ajuns la circa 2,4 miliarde de lei.

„Pe finele lui 2010 și început de 2011 și pe fondul expirării patentelor unor blockbuster (medicamente cu vânzări foarte mari – n. red.) au fost înregistrate lansări agresive de produse generice ale jucătorilor de profil de top”, conform IMS Health.

Analiza pe clase terapeutice indică faptul că segmentul medicamentelor din cardiologie și-a domolit avântul, crescând într-un ritm sub cel al pieței, pe când **tratamentele din oncologie (anticancer) au raportat, în premieră, un declin de aproape 5%** în valoarea exprimată în euro. Explicația rezidă în disfuncționalitățile din programele speciale (naționale – cele destinate bolilor cronice) și ale plăților în regim compensat.

**Liderii pieței rămân fermi pe poziție. Schimbări, doar în eșalonul al doilea.**

În consecință, jucătorul afectat de scăderea înregistrată pe segmentul medicamentelor oncologice este compania

Roche, cea care rămâne pe locul al doilea, în spatele liderului pieței – Sanofi-Aventis.

Astfel, Sanofi-Aventis (inclusiv Zentiva) a înregistrat, în perioada analizată, vânzări de 245,6 milioane de lei, iar numărul doi din piață, Roche (fără cooperarea cu Terapia) a obținut vânzări de 214,7 milioane de lei. Pe următoarele locuri se clasează GlaxoSmithKline (inclusiv Europharm), cu 188,5 milioane de lei, Novartis (inclusiv Sandoz), cu 181 milioane de lei și Pfizer (inclusiv Wyeth, exclusiv Actavis), cu 156,6 milioane de lei.

Topul primelor 20 de companii farma din România după vânzările obținute în România include, în ordine, jucătorii Merck Sharp & Dohme, Servier, AstraZeneca, Terapia Ranbaxy, Abbott, Eli Lilly, Krka, Antibiotice, Bayer, Johnson&Johnson, Labormed, Menarini, Reckitt Benckiser, Gedeon Richter și Bristol Myers Squibb.

### Clasamentul primilor 20 de jucători din farma românească în T1

	LC Sales Qtr/ M03/2010 (Thousands)	LC Sales Qtr/ M03/2011 (Thousands)
TOTAL MARKET	2.482.120	2.687.634
1 SANOFI-AVENTIS	220.952	245.619
2 ROCHE	249.037	214.719
3 GLAXOSMITHKLINE	159.247	188.569
4 NOVARTIS	161.661	181.027
5 PFIZER	174.578	157.645
6 MERCK SHARP DOHME	124.189	134.917
7 SERVIER	116.122	129.348
8 ASTRAZENECA	103.850	120.934
9 DAIICHI SANKYO	93.883	101.645
10 ABBOTT	68.019	87.803
11 ELI LILLY	59.700	70.506
12 KRKA	61.820	69.630
13 ANTIBIOTICE	67.019	66.348
14 BAYER SCHERING	57.895	57.985
15 JOHNSON& JOHNSON	54.234	57.909
16 LABORMED CRP	58.438	56.514
17 MENARINI	54.776	56.381
18 RECKITT BENCKISER	41.388	44.664
19 GEDEON RICHTER	41.324	42.959
20 BRISTOL MYERS SQU	31.585	41.142
Total Displayed (20)	1.999.720	2.126.264
Total Others (265)	482.400	561.369

Autor: Laura Culiță

Sursa: Articolul a fost preluat cu acordul redacției

www.wall-street.ro

**WALL-STREET**  
Business in timp real