

ELABORAREA FORMULEI UNGUENTULUI COMBINAT CU IZOHIDRAFURAL ȘI METILURACIL ȘI A METODEI DE EXTRACȚIE A PRINCIPIILOR ACTIVE DIN FORMA FARMACEUTICĂ

² Nicolae Ciobanu, ¹ Livia Uncu, ¹ Elena Bobrov, ³ Viorel Prisacari, ³ Svetlana Buraciov

¹Catedra Chimie Farmaceutică și Toxicologică USMF „N. Testemițanu”

²Catedra Tehnologia medicamentelor USMF „N. Testemițanu”

³Laboratorul „Infecții nosocomiale” USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The elaboration of the form of combined ointment with izohidrafural and metiluracil and the method of extraction of active principles from dosage form

It was elaborated a pharmaceutical form for external use – the combined ointment with Izohidrafural and Metiluracil and also it was elaborated the method of extraction of active principles from it. The medicine combines the antibacterial action of izohidrafural and the regenerating and inflammatory action of metiluracil.

Rezumat

A fost elaborată forma farmaceutică de uz extern - unguent combinat cu conținut de izohidrafural și metiluracil precum și metoda de extracție a principiilor activi din el. Preparatul combină acțiunea antibacteriană a izohidrafuralului și acțiunile regenerante și antiinflamatoare ale metiluracilului.

Introducere

În patologia umană infecțiile septico-purulente, provocate de diverse microorganisme patogene, atât gram-negative, cât și gram-pozitive, ocupă un loc aparte. Ele se caracterizează prin incidență înaltă și consecințe grave, care duc direct sau indirect la majorarea bruscă a valorii tratamentului precum și a pagubei economice morale și sociale. Totodată, tratamentul infecțiilor septico-purulente constituie o problemă dificilă, cauzată de achiziționarea rezistenței agenților cauzali față de antibiotice cu utilizare largă în practica medicală și prețurile înalte a remediilor antibacteriene importate.

Anume din aceste considerente este foarte actuală obținerea unor preparate cu acțiune complexă: antimicrobiană, regenerantă, antiinflamatoare și analgezică. Ne-am propus elaborarea unei noi forme farmaceutice de uz extern - unguent combinat cu conținut de izohidrafural și metiluracil, care combină acțiunea antibacteriană a izohidrafuralului și acțiunile regenerante și antiinflamatoare ale metiluracilului.

Materiale și metode

În cercetările efectuate s-au utilizat substanțele active: Izohidrafural și Metiluracil, diferiți excipienți și substanțe auxiliare: Polietilenglicol, Vaselina, Alcool ceto-stearic, Propilenglicol, Glicerina, Tween 80, Laurilsulfatul de sodiu. Pentru elaborarea metodei de extracție s-a utilizat spectrofotometru UV-VIS Agilent - 8453 în intervalul de undă 250 – 450 nm, dimetilformamidă, soluție hidroxid de sodiu 0.1mol/l și amestecul de soluție hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și dimetilformamidă (1:3) în calitate de extragenți.

Rezultate

În scopul formulării unguentului s-au studiat concentrațiile 0.1% pentru izohidrafural și 5% pentru metiluracil, care asigură exercitarea efectului farmacologic maxim. Pentru a selecta formula optimală a unguentului, substanțele active au fost încorporate în excipienți de natură diferită. Astfel s-au cercetat patru compoziții, ce conțin baze de unguent de tip emulsie ulei în apă și apă în ulei. Pentru formularea compoziției în calitate de excipienți pentru unguent s-a utilizat:

Polietilenglicol, care prezintă o substanță onctuoasă, lavabilă, care nu irită pielea, posedă o bună capacitate de întindere și aderență față de piele, este indiferentă din punct de vedere fiziologic și nu este invadată de microorganisme posedând chiar acțiune bactericidă. Este neiritantă pentru piele, are o bună capacitate de întindere, fără a influența activitatea glandelor sudoripare și sebacee, nu obturează porii pielii.

Vaselina, care prezintă o masă albă sau alb-gălbuie este omogenă, onctuoasă la pipăit, filantă, translucidă. Excipientul se caracterizează prin stabilitate și conservabilitate indefinită, inerție chimică față de agenții oxidanți. Din punct de vedere terapeutic vaselina nu prezintă afinitate față de grăsimea epidermului.

În calitate de emulgatori s-au selectat trei substanțe: alcool ceto-stearic, propilenglicol și glicerină.

Alcool ceto-stearic este un compus organic solid de culoare albă, fără miros, insolubil în apă, solubil în alcool, care posedă proprietăți emoliente și datorită acestui fapt are loc potențarea acțiunea substanței active.

Propilenglicol prezintă un lichid incolor, vâscos, higroscopic, cu gust dulce, volatil și foarte stabil, miscibil cu apa, acetona. Este un bun solvent pentru substanțele medicamentoase. Are o higroscopicitate superioară glicerinei, reținând astfel apa, proprietate pe care nu și-o modifică la variații de umiditate ale mediului, protejând astfel unguentul.

Glicerina este un lichid vâscos, incolor, fără miros, solubilă în apă, alcool, insolubil în grăsimi, cu gust dulce, higroscopic, utilizat pe larg în formulările farmaceutice. La adăugarea glicerinei în unguent are loc îmbunătățirea elasticității acestuia.

Tween 80 este un lichid cu nuanță pală, cu diferit grad de vâscozitate, bine solubili în apă. Se utilizează în formele medicamentoase ca emulgator, stabilizator și diluant.

Laurilsulfatul de sodiu prezintă o pulbere albă, fără miros specific, solubilă în apă. Este o substanță tensioactivă. Se utilizează în practica farmaceutică ca agent de umectare pentru îmbunătățirea calităților tehnologice și terapeutice a diferitor preparate. Are proprietăți de stabilizator, emulgator; are un rol important la difuzia membranaară a pielii și mucoaselor, reduce timpul de dezagregare a componentelor unguentului.

Excipienții de tip ulei în apă sunt ușor de aplicat, cedează rapid substanța activă și în unele cazuri favorizează penetrarea. În plus, se îndepărtează ușor prin spălare și de aceea se mai numesc baze lavabile.

Bazele emulsive de tipul apă în ulei au o consistență bună, ce asigură calități avansate de întindere și aderare de țesuturi.

Procesul tehnologic de preparare a unguentului cuprinde următoarele faze:

- Pregătirea excipientului;
- Amestecarea substanțelor medicamentoase cu baza de unguent;
- Analiza și controlul calității;
- Ambalarea produsului finit.

Pentru a petrece analiza, izohidrafuralul și metiluracilul trebuie extrase din baza de unguent. Selectarea metodei și tehnicii de extracție este în strânsă corelație cu proprietățile fizico-chimice ale componentelor care se extrag, precum și ale excipienților.

A fost selectată aleator una din prescripții – prescripția nr. 4 (izohidrafural, metiluracil, tween 80, vaselină albă, alcool ceto-stearinic, glicerină, apă purificată) și i-am efectuat extracția cu soluție hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, amestec hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și dimetilformamidă

(1:3), dimetilformamidă. Pentru determinarea gradului de extracție, s-a efectuat dozarea izohidrafuralului și metiluracilului prin metoda spectrofotometrică.

Rezultatele obținute s-au înregistrat în tabelul 1, figurile 1 și 2.

Tabelul 1

Evaluarea gradului de extracție a Izohidrafuralului și a Metiluracilului din unguentul cu prescripția nr.4 cu diferiți extragenți

Extragentul Concentrația, %	Soluție hidroxid de sodiu 0,1mol/l	Amestec soluție hidroxid de sodiu 0,1mol/l, dimetilformamidă (1:3)	Dimetilformamidă
Metiluracil	3,610	3,680	5,770
Izohidrafural	0,097	0,098	0,136

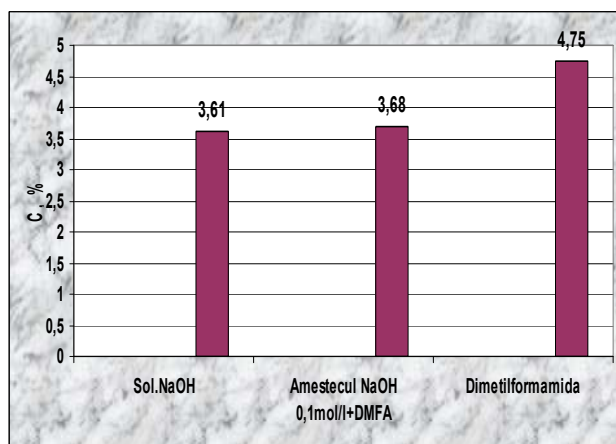


Fig. 1. Evaluarea gradului de extracție a metiluracilului cu diferiți extragenți

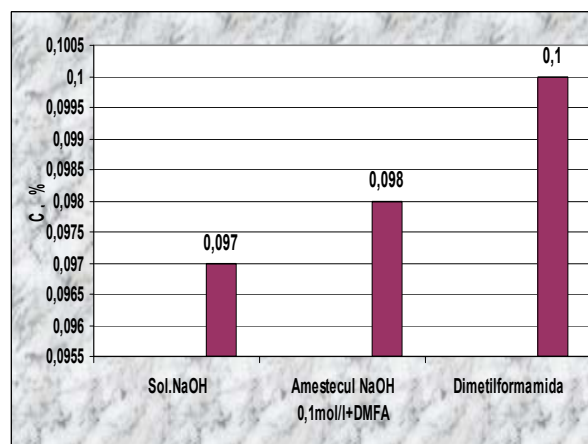


Fig. 2. Evaluarea gradului de extracție a izohidrafuralului cu diferiți extragenți

Datele obținute demonstrează, că la utilizarea dimetilformamidei s-a obținut un grad de extracție maxim, totodată este mai optimală tehnica de extracție.

Tehnica de extracție:

0,5 g de unguent (masă exactă), se pune în patentulă de porțelan, se adaugă 20 ml de dimetilformamidă și se încălzește pe baia de apă pînă la topirea excipientului, amestecând cu bagheta de sticlă. După răcire se separă stratul de dimetilformamidă într-un balon cotat de 50 ml. Extracția cu dimetilformamidă se repetă de 2 ori cu cîte 15 ml de dimetilformamidă, unind fracțiunile și se aduce la cotă cu dimetilformamidă (soluția A).

În rezultat s-a obținut o extracție limpede și transparentă, de culoare galben-oranj. Pentru determinarea gradului de extracție, s-a efectuat dozarea izohidrafuralului și metiluracilului. Extracția obținută este folosită în continuare pentru determinările calitative și cantitative.

Ținîndu-se cont de acest fapt, în cercetările celorlalte trei prescripții s-a luat în calitate de extragent doar dimetilformamida. S-a folosit aceeași procedură de extracție și dozare a principiilor active ca și pentru prescripția numărul 4. Datele obținute s-au înregistrat în tabelul 2.

Evaluarea gradului de extracție a Izohidrafuralului și a Metiluracilului din unguente, folosind ca extragent dimetilformamidă

Concentrația, %	Compoziția unguentelor			
	1 Unguent pe bază emulsivă ulei în apă	2 Unguent pe bază emulsivă ulei în apă	3 Unguent pe bază emulsivă apă în ulei	4 Unguent pe bază emulsivă apă în ulei
Izohidrafural	0,100	0,097	0,087	0,100
Metiluracil	4,950	4,160	3,130	4,570

În final putem menționa că metoda de extracție cu dimetilformamidă este cea mai exactă.

Concluzii

1. Ca rezultat al încorporării izohidrafuralului și metiluracilului în excipienți de natură diferită s-au cercetat patru compoziții, ce conțin baze de unguent de tip emulsie ulei în apă și apă în ulei. Rezultatele cercetărilor au permis selectarea tehnologiei optime de fabricație pentru prescripțiile selectate;
2. În urma extragerii principiilor active din unguente cu soluție hidroxid de sodiu 0,1 mol/l, amestec hidroxid de sodiu 0,1 mol/l și dimetilformamidă (1:3), dimetilformamidă s-a constatat un grad de extracție optimal pentru dimetilformamidă, care a fost utilizat ca extragent în analizele calitative și cantitative chimice și fizico-chimice.

Bibliografie

1. Lazăr M., Lazăr Doina. Controlul medicamentelor. Litografia. Iași. – 1980;
2. Leucuță S.E. Tehnologia formelor farmaceutice. Ed.Dacia, Cluj-Napoca- 1995.
3. Uncu L. Ciobanu N., Ciobanu C., Prisacari V., Vîslouh O.. Tehnologia și determinarea disponibilității farmaceutice pentru unguentele cu Izohidrafural. Analele științifice ale USMF „N.Testemițanu”, vol. I, Probleme medico-biologice și farmaceutice. Chișinău, 2008, p. 273-279.

STUDIUL COMPATIBILITĂȚII IZOHIDRAFURALULUI ȘI METILURACILULUI ÎN ACEEAȘI FORMĂ FARMACEUTICĂ

¹ Livia Uncu, ¹ Elena Bobrov, ² Oxana Vîslouh, ¹ Mihail Anton,
² Vladimir Valica, ¹ Iurie Tihon

¹Catedra Chimie Farmaceutică și Toxicologică USMF „N. Testemițanu”

²Laboratorul Analiză, standardizare și controlul medicamentelor al CȘDM

Summary

Compatibility study of izohidrafural and metiluracil in the same dosage form

It was researched the physical, chemical compatibility of izohidrafural with metiluracil to be able to combine them in the same pharmaceutical form - ointment. It will have a complex action: antibacterial due to izohidrafural and regenerating and inflammatory due to metiluracil.