

CZU: 615.276.074:543.544.5

DETERMINAREA PURITĂȚII DIOXOINDOLINONEI PRIN METODA CROMATOGRAFIEI LICHIDE DE ÎNALTĂ PRESIUNE

Tatiana ȘTEFANEȚ^{1, 2*}, Eugenia STÎNGACI³, Ecaterina MAZUR², Tatiana TREAPIȚÎNA¹, Vladimir VALICA^{1, 2}, Fliur MACAEV^{2, 3}

¹Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, ²Centrul de dezvoltare a medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova;

³Laboratorul sinteză organică, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova

Autor corespondent*: tatiana.stefanet@usmf.md

Introducere. Verificarea purității reprezintă o cerință esențială pentru asigurarea calității produselor farmaceutice, deoarece impuritățile pot diminua eficiența terapeutică și pot compromite siguranța acestora.

Scopul lucrării. Elaborarea metodei HPLC pentru determinarea impurităților specifice în Dioxoindolinonă – produs autohton, derivat al izatinei cu un potențial farmacologic important (acțiune de inhibiție a MAO).

Material și metode. Drept obiect de studiu au servit Dioxoindolinona (1'-(2-oxo-propil)-spiro[[1,3]dioxolane-2',3'-indolin]-2'-one), serii experimentale de sinteză și impuritățile specifice posibile (izatina – substanța inițială, ketal izatina – produs intermediar și acetona – produs de descompunere); cromatograful de lichide Shimadzu LC-20AD cu UV-detector SPD-20A, solvenți și reagenți în corespundere cu cerințele Farmacopeei Europene.

Rezultate. Cercetarea s-a efectuat pe un amestec-model, alcătuit din soluțiile a substanței de analizat și posibilele impurități (30 μg/ml) luate în părți egale. Condițiile cromatografice: coloana Nucleodur C18 – 5 μm (100 mm x 4 mm), detector UV-VIS, lungimea de undă 258 nm, temperatura coloanei 30 °C, debitul fazei mobile 1,0 mL/min, volumul de injecție 20 μl; faza mobilă: acetonitril:metanol:acid fosforic 0,1%: apă – 25:15:30:30, cu eluție izocratică; timpul de retenție pentru Dioxoindolinonă 4,0. Condițiile cromatografice selectate permit o separare satisfăcătoare a impurităților specifice de substanța de analizat (rezoluția 3,9). Valoarea ariei picului oricărei impurități prezente pe cromatograma soluției de analizat este cel mult 1,5% față de aria picului a soluției standard de Dioxoindolinonă.

Concluzii. Metoda elaborată poate fi utilizată pentru identificarea și dozarea atât a substanței active cât și a impurităților specifice și a produșilor de degradare, în timpul analizelor de rutină, dar și pe parcursul studiilor de stabilitate pentru Dioxoindolinonă.

Cuvinte-cheie. Dioxoindolinonă, HPLC, impurități specifice.

Bibliografie.

1. Chiriță, C., Marineci, C. D., Zbârcea, C. E., Mihai, D. P., Ștefanec, T., Valica, V., Negreș S. Cercetarea acțiunii antidepresive a unui nou derivat de 2-indolinonă / în: Farmacia: de la inovare la bună practică farmaceutică, CNFR, ediția a XVIII-a, 15-17 septembrie, 2021, p.172.
2. ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances.
<https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A%28R2%29%20Guideline.pdf>

Autorii sunt recunoscători pentru finanțarea acestei cercetări în cadrul subprogramului „Dezvoltarea produselor farmaceutice noi din materie primă locală” (codul 080301).

CZU: 615.276.074:543.544.5

DETERMINATION OF THE PURITY OF DIOXOINDOLINONE BY THE METHOD OF HIGH PRESSURE LIQUID CHROMATOGRAPHY**Tatiana ȘTEFANEȚ^{1,2}, Eugenia STÎNGACI³, Ecaterina MAZUR², Tatiana TREAPIȚÎNA¹, Vladimir VALICA^{1,2}, Fliur MACAEV^{2,3}***¹Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, ²Drug Development Center, „Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova; ³Organic Synthesis Laboratory, Institute of Chemistry, Moldova State University*Autor corespondent*: tatiana.stefanet@usmf.md**Introduction.** Purity verification is an essential requirement for ensuring the quality of pharmaceutical products, as impurities can reduce therapeutic effectiveness and compromise their safety.**Aim of the study.** Development of the HPLC method for the determination of specific impurities in Dioxoindolinone – native product, derivative of isatin with an important pharmacological potential (MAO inhibition action).**Material and methods.** Dioxoindolinone (1'-(2-oxo-propyl)-spiro[[1,3]dioxolane-2',3'-indolin]-2'-one), experimental synthesis series and specific impurities served as the object of study possible (isatin – initial substance, ketal isatin – intermediate product and acetone – decomposition product); Shimadzu LC-20AD liquid chromatograph with UV-detector SPD-20A, solvents and reagents in accordance with the requirements of the European Pharmacopoeia.**Results.** The research was performed using a model solution, composing of the analysed substance and possible impurities (30 µg/ml) in equal parts. Chromatography conditions: Nucleodur column C18 – 5 µm (100 mm x 4 mm), UV-VIS detector, 258 nm wavelength, column temperature of 30 °C, debit of the mobile phase 1,0 mL/min, injection volume 20 µl; mobile phase: acetonitril:metanol:phosphoric acid 0,1%: apă – 25:15:30:30, with isocratic elution; retention time for Dioxoindolinone 4.0. The selected chromatography conditions allow a satisfying isolation of the specific impurities from the analysed substance (resolution 3,9). The value of the peak area of any impurity present on the chromatogram of the analyzed solution is at most 1.5% of the peak area of the Dioxoindolinone standard solution.**Conclusions.** The elaborated method allowed the determination and dosing of specific impurities in Dioxoindolinone and will serve as support for the compilation of the Analytical Normative Documentation for this substance.**Key words.** Dioxoindolinone, HPLC, specific impurities.**Bibliography.**

1. Chiriță, C., Marineci, C. D., Zbârcea, C. E., Mihai, D. P., Ștefanet, T., Valica, V., Negreș S. Cercetarea acțiunii antidepresive a unui nou derivat de 2-indolinonă / în: Farmacia: de la inovare la bună practică farmaceutică, CNFR, ediția a XVIII-a, 15-17 septembrie, 2021, p.172.
2. ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances.

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A%28R2%29%20Guideline.pdf>

The authors are grateful for the funding of this research under the subprogramme „Development of new pharmaceutical products from local raw material” (code 080301).

Authors' ORCID

Tatiana Ștefanet	https://orcid.org/0000-0003-2060-8382
Eugenia Stîngaci	https://orcid.org/0000-0003-0731-3424
Ecaterina Mazur	https://orcid.org/0000-0003-0725-8410
Tatiana Treapițîna	https://orcid.org/0000-0009-0407-8263
Vladimir Valica	https://orcid.org/0000-0002-1068-5504
Fliur Macaev	https://orcid.org/0000-0002-3094-1990