

## TEHNOLOGIA, ANALIZA ȘI STANDARDIZAREA SOLUȚIEI IZOHIDRAFURAL 0,05%

<sup>1</sup>Livia Uncu, <sup>2</sup>Olga Staver, <sup>1</sup>Vladimir Valica, <sup>3</sup>Diana Guranda, <sup>3</sup>Viorel Prisacari

<sup>1</sup>Centrul Științific în domeniul Medicamentului, LASC

<sup>2</sup>Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică,

<sup>3</sup>Laboratorul Infecției intraspitalicești

### Summary

Izohidrafural is researched with the purpose to create the rational pharmaceutical form for concrete situations (solution) and elaboration of NAD for this medicinal form. There was elaborated the optimal composition of solution, methods of analysis and standardization of it. There was made a research on the stability and determination of storage term.

### Rezumat

Izohidrafuralul este cercetat pentru crearea unor forme farmaceutice raționale pentru situații concrete (soluție) și elaborarea DAN pentru aceste forme medicamentoase. S-au elaborat compoziția optimală a soluției, metodele de analiză și standardizare pentru aceasta. S-a cercetat stabilitatea și s-a determinat termenul de valabilitate.

### Introducere

Astăzi este greu de conceput terapia antiinfecțioasă fără utilizarea unui număr imponent de remedii antibacteriene. Devine foarte importantă lărgirea spectrului tratamentului medicamentos a bolilor infecțioase, deoarece multitudinea remediilor existente, destul de efective în prezent nu sunt scutite de diferite reacții adverse. Derivații 5-nitrofuranului nu constituie o excepție. În ultimile decenii a sporit interesul față de acest grup de medicamente.

Ne-am propus elaborarea unei forme farmaceutice cu conținut de Izohidrafural (IHF). Este cunoscut faptul, că determinarea calității medicamentelor nu este posibilă fără studierea complexă a proprietăților substanțelor, elaborarea unor metode de analiză și standardizare sensibile, exacte, rapide și specifice.

Se propune utilizarea Izohidrafuralului sub formă de soluție de uz extern ca remediu antibacterian în diferite stări patologice.

### Materiale și metode

Cercetările s-au efectuat pe trei serii de substanță. Pentru elaborarea metodelor fizico-chimice de analiză a fost utilizat spectrofotometru UV-VIS "Perkin Elmer" Lambda-40, fotocolorimetrul CFC-3.

### Rezultate

Reieșind din particularitățile farmacologice, a fost selectată concentrația de principiu activ de bază: 0,05 %. Aceste concentrații asigură exercitarea efectului. Deoarece IHF nu se dizolvă în apă, în calitate de solvenți s-au utilizat PEG-400 și propilenglicol.

În urma cercetărilor s-a constatat, că formula elaborată este optimală și corespunde exigențelor FR X pentru soluții (tabelul 1).

A fost elaborată tehnologia de fabricație a soluției Izohidrafural 0,05%. Schema fluxului tehnologic este prezentată în figura 1.

Se măsoară cu cilindrul gradat volumele calculate de polietilenglicol, propilenglicol și apă purificată. Izohidrafuralul se triturează la mojar, apoi se adaugă polietilenglicolul în porțiuni mici la o amestecare continuă, până când se obține o suspensie fină și omogenă. Suspensia obținută se trece cantitativ într-un vas dotat cu malaxor, unde se adaugă cantitățile calculate de propilenglicol și apă purificată. Soluția se amestecă bine până la obținerea unui amestec omogen.

**Formula de fabricație a soluției Izohidrafural 0,05%**

	<b>Denumirea materiei prime</b>	<b>Cantitatea</b>
1	Izohidrafural	0,05 g
2	PEG- 400	60 ml
3	Propilenglicol	20 ml
4	Apă purificată	pînă la 100 ml
	<b>TOTAL</b>	<b>100,0 ml</b>

Produsul farmaceutic este utilizat în calitate de remediu antimicrobian de uz extern. Soluția Izohidrafural 0,05% este formă farmaceutică originală. Nu este descrisă în Farmacopeele altor țări.

La elaborarea DTN pentru forma farmaceutică s-a ținut cont de cerințele Farmacopeei de Stat ed. XI, a Farmacopeei Române și alte acte normative, care reglementează ordinea elaborării DTN pentru forme medicamentoase .

**Descrierea** preparatului este apreciată în baza cercetării aspectului exterior a trei serii, obținute conform procesului tehnologic descris anterior. Probele analizate au prezentat un lichide transparente, de culoare galbenă, fără miros, uleioase la pipăit, vîscoase.

**Identificarea** preparatului s-a petrecut prin *prin metode chimice* pentru grupele funcționale specifice (tabelul 2).

Tabelul 2

**Rezultatele reacțiilor de identificare a Izohidrafuralului în soluție**

<b>Reagent</b>	<b>Efect</b>	<b>Sensibilitatea,μg/ml</b>
Sol.NaOH 0,1 M	Roșu-oranj	100
Dimetilformamidă	Galben-cafeniu	100
Nitroprusid de sodiu	Roșu-întunecat	300
Reactivul Neesler	Precipitat cafeniu	200
Vanadat de amoniu	Roșu treptat trece în albastru-verzui	200
Perhidrol și NaOH 30%	Decolorarea soluției	200

**pH-ul** se determină prin metoda potențimetrică. Valorile pH-ului fiind incluse între valorile 7,0 - 8,0.

**Densitatea** se determină conform prevederilor FR IX.C.3, p.987 fiind de la 0,850 până la 1,2 g/ml.

**Uniformitatea volumului** de soluție s-a determinat conform cerințelor OCT 64-492-85 „Devieri admisibile de la volumul nominal pentru preparatele medicamentoase industriale.

Pentru **dozare** este elaborată metoda spectrofotometrică în VIS în baza reacției de culoare cu soluția de NaOH de 0,1M. 10 ml soluție de analizat se trec cantitativ într-un balon cotat cu capacitatea de 25 ml, la care se adaugă 10 ml apă purificată și 0,1 g clorură de sodiu. Amestecul obținut se încălzește pe baia de apă pînă la dispariția cristalelor clorurii de sodiu. După care se aduce pînă la cotă cu apă purificată (soluția A). La 0,5 ml soluție A se adaugă 7,5 ml apă

purificată și 2 ml soluție de hidroxid de sodiu de 0,1 mol/l. După 20 min se măsoară absorbanța acestei soluții la  $410 \pm 2$  nm, la spectrofotometru în cuvă cu grosimea 1cm.

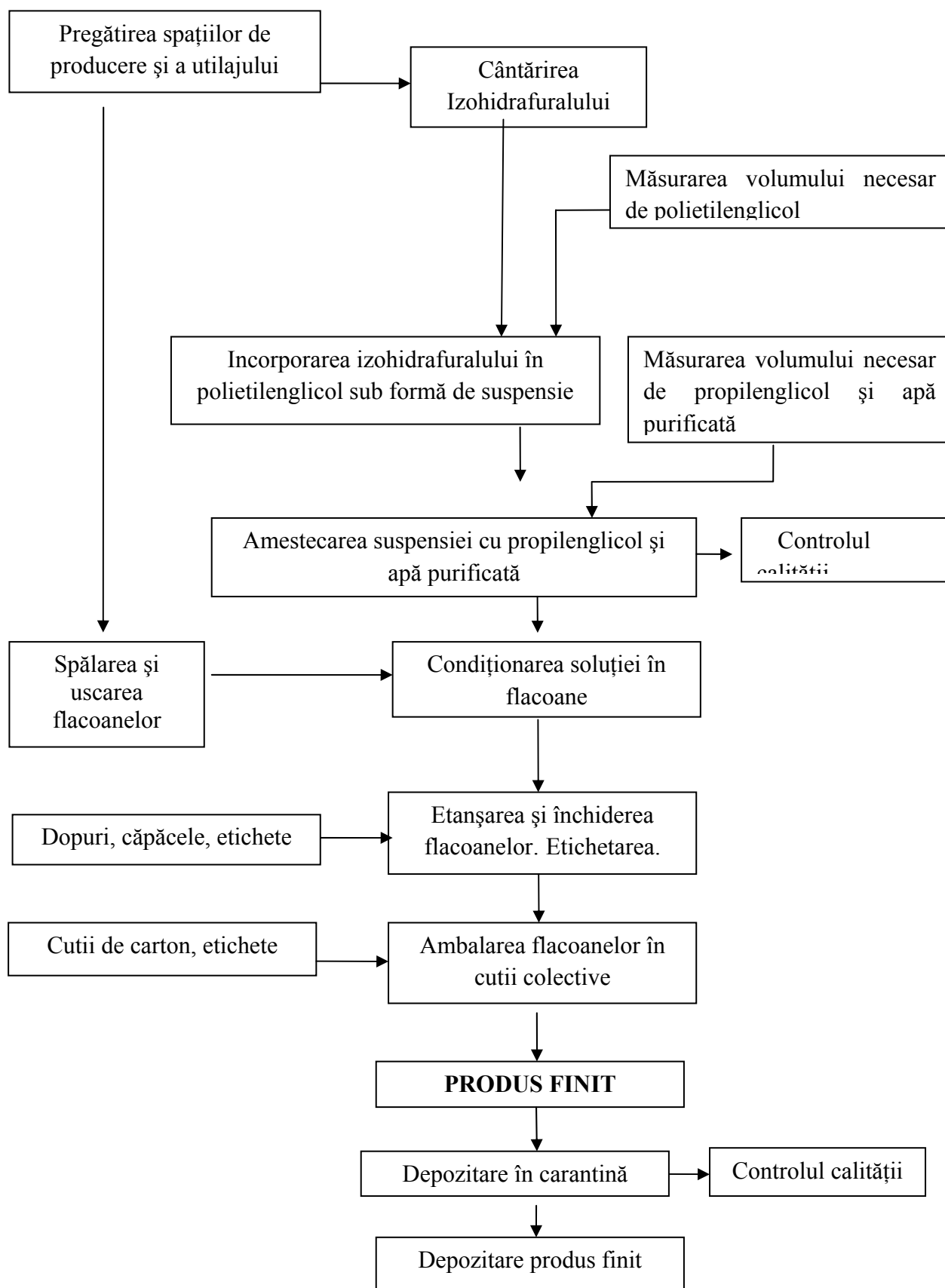


Figura 1. Schema fluxului tehnologic de preparare a soluției Izo-hidrafural 0,05%.

Paralel se determină absorbanta soluției standarde de IHF.

Soluție de referință a servit amestecul din 8 ml apă purificată și 2 ml soluție de hidroxid de sodiu de 0,1 mol/l.

Conținutul izohidrafuralului în substanță s-a calculat conform formulei:

$$X = \frac{A_1 \cdot a \cdot 0,5 \cdot 25 \cdot 10}{A_2 \cdot m_a \cdot 250 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 0,5}, \text{ în care}$$

*X* - cantitatea de izohidrafural în proba de analizat (%);

*A<sub>1</sub>* - absorbanta soluției probe;

*A<sub>2</sub>* - absorbanta soluției standard IHF;

*a* - masa de substanță standard IHF;

*m<sub>a</sub>* - masa de substanță analizată IHF

Prepararea soluției standarde de IHF

0,05g (masă exactă) standard de IHF se dizolvă în 150 ml apă purificată într-un balon cotat de 250 ml, la care se adaugă 2 g de clorură de sodiu, și se încălzește pînă la fierbere pînă la dizolvarea substanței. După răcireși se aduce pînă la cotă cu același solvent (sol. A). La 0,5 ml soluție A se adaugă 7,5 ml apă purificată și 2 ml soluție de hidroxid de sodiu de 0,1 mol/l. După 20 min se măsoară absorbanta acestei soluției la 410 ± 2 nm, la spectrofotometru în cuvă cu grosimea 1cm. Conținutul de IHF în proba analizată trebuie să fie cel puțin 0,048 % și cel mult 0,056 %.

Pentru cercetarea stabilității și termenului de valabilitate a Soluției Izohidrafural 0,05% s-a petrecut păstrarea experimentală prin metoda "Degradării accelerate" la temperaturi de 40<sup>0</sup>C și 60<sup>0</sup>C. Termenul de valabilitate stabilit este 2 ani.

### Concluzii

1. S-a stabilit componența optimală a soluției Izohidrafural 0,05%. Tehnologia descrisă a stat la baza elaborării regulamentului tehnologic pentru producerea soluției.

2. S-a efectuat analiza și standardizarea formei farmaceutice prin elaborarea documentelor analitice de normare a calității.

### Bibliografie

1. **Farmacopeea Română**, Ed. a X-a, Editura medicală, București, 2000;
2. **Farmacopeea Europeană**, Ed. a IV-a, 2002.
3. **Farmacopea de Stat**, ed. XI, V.1 și 2, 1987, 1989.

## TEHNOLOGIA ȘI DETERMINAREA DISPONIBILITĂȚII FARMACEUTICE PENTRU UNGUENTELE CU IZOHIDRAFURAL

<sup>1</sup>Livia Uncu, <sup>2</sup>Nicolae Ciobanu, Cristina Ciobanu, <sup>3</sup>Viorel Prisacari, <sup>1</sup>Oxana Vîslouh.

<sup>1</sup>Centrul Științific în domeniul Medicamentului, LASC

<sup>2</sup>Catedra Tehnologia medicamentelor

<sup>3</sup>Laboratorul Infecții intraspitalicești

### Summary

#### The technology and pharmaceutical availability determination of izohidrafural unguent

Izohidrafural is researched with purpose to create the rational pharmaceutical form for external application (unguent). The behaviour of active substance in different compositions of auxiliary

substances for unguent preparation was researched. There was elaborated the optimal composition and the pharmaceutical availability of this form was researched.

### **Rezumat**

Izohidrafuralul este cercetat pentru crearea unor forme farmaceutice raționale pentru uz extern (unguent). S-a studiat comportamentul principiului activ în diferite formule de excipienți pentru prepararea unguentului. A fost elaborată compoziția optimală și studiată disponibilitatea farmaceutică a acestei forme farmaceutice.

### **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 deosebesc prin incidența 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 noi clase de compuși organici, cu acțiune benefică asupra organismului. Izohidrafuralul (IHF) este un derivat de 5-nitrofuran, caracterizat printr-un șir de avantaje, ca: stabilitate îndelungată; manifestarea rapidă a acțiunii; lipsa proprietăților iritante, cancerigene, embriotoxice; activitate antibacteriană înaltă; toxicitate de 6-7 ori mai joasă decât nitrofurulul. Poate fi utilizată ca remediu antibacterian în diferite stări patologice.

Ne-am propus elaborarea unei forme farmaceutice de uz extern cu conținut de Izohidrafural. Forma medicamentoasă semisolidă – unguent – se utilizează pe larg pentru tratarea bolilor dermatologice, chirurgicale, în obstetrică și ginecologie, oftalmologie, proctologie datorită eficacității și comodității aplicării, precum și unei biodisponibilități acceptabile a principiului activ.

### **Materiale și metode**

Cercetările s-au efectuat pe trei serii de substanță activă Izohidrafural, fiind utilizați diferiți excipienți și substanțe auxiliare, cum ar fi: Polietilenglicol, Vaselina, Alcool stearic, Propilenglicol, Glicerina, Tween 80, Laurilsulfatul de sodiu, Alcool cetilic. Pentru cercetarea disponibilității farmaceutice s-a utilizat aparatul pentru determinarea vitezei de cedare a principiului activ prin metoda de dializă „Solvotest – M”, spectrofotometru UV-VIS “Perkin Elmer” Lambda-40, fotocolorimetrul CFC-3, Membrană Milipore 0,22μm, Dimetilformamidă ca mediu de dizolvare.

### **Rezultate**

Activitatea antibacteriană înaltă a Izohidrafuralului permite utilizarea unor concentrații destul de mici de principiu activ în forma farmaceutică. În scopul formulării unguentului a fost studiată concentrația 0,1%, care asigură o disponibilitate bună și exercitarea efectului farmacologic maxim. Gama largă de excipienți oferă posibilitatea utilizării lor raționale, în scopul dirijării vitezei și intensității efectului în funcție de scopul terapeutic urmărit.

Izohidrafuralul reprezintă o pulbere maro, pulverulentă, insolubilă în apă. din care cauză s-au precăutat unguentele de tip suspensie cu utilizarea de excipienți și emulgatori corespunzători.

Pentru a selecta formula optimală a unguentului IHF, a fost încorporat în excipienți de natură diferită. S-au cercetat patru compoziții ce conțin baze de unguent de tip emulsie U/A și A/U.

Pentru formulare în compoziția excipientului complex s-au 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 posendând chiar acțiune bactericidă. PEG-urile pot substitui grăsimile și și-au găsit a largă aplicare în dermatologie, deoarece sunt

neiritante pentru piele, au 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 oxidați; terapeutic vaselina nu prezintă afinitate față de grăsimea epidermului.

*Alcool stearic* – 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.

*Alcool cetilic* – Hexadecanol – Compus organic solid de culoare albă, fără miros, insolubil în apă, solubil în alcool. Posedă proprietăți emoliente datorită acestui fapt are loc potențarea acțiunii substanței active.

*Propilenglicol* – 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* – 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* – 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* – 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 diferitelor preparate. Are proprietăți de stabilizator, emulgator; are un rol important la difuzia membrana a pielii și mucoaselor, reduce timpul de dezagregare a componentelor unguentului.

Excipienții de tip U/A sint 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 A/U au o consistență bună, ce asigură calități avansate de întindere și aderare de țesuturi. Ele conțin o fază apoasă încorporată în faza grasă, datorită proprietăților emulsive ale emulgatorilor. Posedă capacitate de penetrare transepidermică și cedare a substanțelor medicamentoase, incorporare redusă, de aceea se utilizează ca excipienți pentru unguentele cu acțiune protectoare și de suprafață.

Pentru selectarea formulei optimale a unguentelor cu IHF s-au preparat următoarele prescripții:

***Unguent pe bază emulsivă U/A***

Nr.1 : Izohidrofural 0,1g  
Polietilenglicol 400 - 18,3g  
Alcool stearic – 31,2g  
Glicerină – 27,5g  
Laurilsulfat de sodiu- 9,12  
Apă purificată – 13,7ml

Nr.2 : Izohidrofural 0,1g  
Vaselină albă – 25,0g  
Alcool stearic – 25,0g  
Propilenglicol – 12,0g  
Laurilsulfat de sodiu- 1,0g  
Apă purificată - 37 ml

***Unguent pe bază emulsivă A/U***

Nr.3 : Izohidrofural 0,1g  
Tween 80 - 10,0g  
Alcool cetilic – 25,0g  
Vaselină - 45,0g  
Ulei de vaselină – 20,0g  
Apă purificată 35,0 ml

Nr.4 : Izohidrofural 0,1g  
Tween 80 - 7,0g  
Alcool cetilic - 17,0g  
Vaselină albă - 25,0g  
Glicerină – 15,0g  
Apă purificată -36,0ml

Tehnologia *unguentului emulsie* cu Izohidrofural (Comp. Nr.1).

Forma medicamentoasă semisolidă prescrisă prezintă un unguent emulsie cu conținut de izohidrofural, greu solubil în apă, excipienți hidrofilii Polietilenglicol 400, substanță tensioactivă Lauril sulfat de sodiu, emulgatori alcool stearinic, glicerina.

Într-o patentulă de porțelan se introduce 31,2g de alcool stearinic, care se topește la baia de apă la temperatura  $55^{\circ} - 58^{\circ} \text{C}$ , apoi se adaugă 9,12g laurilsulfat de sodiu și se amestecă minuțios, după care se adaugă 18,3g de PEG 400, 27,5g glicerină sub agitare continuă. După emulsionare, amestecul se răcește până la temperatura  $40^{\circ} - 45^{\circ} \text{C}$ .

0,1g Izohidrafural se triturează la mojar cu 3-5 picături de apă purificată fierbândă.

La substanța triturată din mojar se adaugă în 2- 3 reprize restul apei purificate.

Soluția substanței medicamentoase se incorporează în baza de unguent topită și se omogenizează. Amestecul se trece în recipient din sticlă întunecată cu capacitatea 100g.

Tehnologia *unguentului emulsie* cu Izohidrofural (Comp. Nr.2).

Forma medicamentoasă prezintă un unguent-emulsie cu conținut de izohidrafural, excipienți hidrofobi vaselină albă, substanță tensioactivă Lauril sulfat de sodiu, emulgatori alcool stearinic, propilenglicol.

Într-o patentulă de porțelan se introduce 25g de alcool stearinic care se topește la baia de apă la temperatura  $55^{\circ} - 58^{\circ} \text{C}$ , apoi se adaugă 25g vaselină albă, 1g lauril sulfat de sodiu și se amestecă minuțios, după care se adaugă propilenglicol sub agitare continuă. După emulsionare, amestecul se răcește până la temperatura de  $40^{\circ} - 45^{\circ} \text{C}$ .

0,1g Izohidrafural se triturează la mojar cu 3-5 picături de apă purificată fierbândă.

La substanța triturată din mojar se adaugă în 2- 3 reprize restul apei purificate.

Soluția substanței medicamentoase se adaugă la baza de unguent topită și se omogenizează.

Amestecul se trece în recipient din sticlă întunecată cu capacitatea 100g.

Tehnologia *unguentului emulsie* cu Izohidrofural (Comp. Nr.3).

Forma medicamentoasă prezintă un unguent-emulsie cu conținut de izohidrafural, excipienți hidrofobi vaselină, ulei de vaselină, emulgatori alcool cetilic, tween 80.

Într-o patentulă de porțelan se introduce 25g de alcool cetilic care se topește la baia de apă la temperatura  $50^{\circ} - 55^{\circ} \text{C}$ , apoi se adaugă 45g vaselină albă, 20g de ulei de vaselină și se amestecă minuțios, după care se adaugă tween 80 sub agitare continuă. După emulsionare, amestecul se răcește până la temperatura  $40^{\circ} - 45^{\circ} \text{C}$ .

0,1g Izohidrafural se triturează la mojar cu 3-5 picături de apă purificată fierbândă. La substanța triturată se adaugă la restul apei purificate.

La baza de unguent topită se adaugă soluția substanței medicamentoase și se omogenizează.

Amestecul se trece în recipient din sticlă întunecată cu capacitatea 100g.

Tehnologia *unguentului emulsie* cu Izohidrofural (Comp. Nr.4).

Forma medicamentoasă prezintă un unguent-emulsie cu conținut de izohidrafural, excipienți hidrofobi vaselină albă, emulgatori alcool cetilic, tween 80, glicerină.

0,1g Izohidrafural se triturează la mojar cu 3-5 picături de apă purificată fierbândă. La substanța triturată se adaugă restul apei purificate.

La baza de unguent topită se adaugă soluția substanței medicamentoase se omogenizează.

Amestecul se trece în recipient din sticlă întunecată cu capacitatea 100g.

Schema fluxului tehnologic de fabricare a unguentelor cu IHF 0,1% este prezentată în Figura 1 .

Produsul farmaceutic poate fi utilizat în calitate de remediu antibacterian în diferite stări patologice.

Este bine cunoscut faptul că disponibilitatea farmaceutică a substanței medicamentoase din diverse forme este influențată în mare măsură și de natura excipientului.

Pentru aprecierea compoziției optimale și a excipientilor, care ar permite obținerea unui unguent cu acțiune terapeutică eficientă și efecte secundare minime s-a realizat cedarea IHF din

formele elaborate iar apoi s-a determinat valorile disponibilității farmaceutice, constanta vitezei de dizolvare și timpul de înjumătățire în formele medicamentoase preparate.

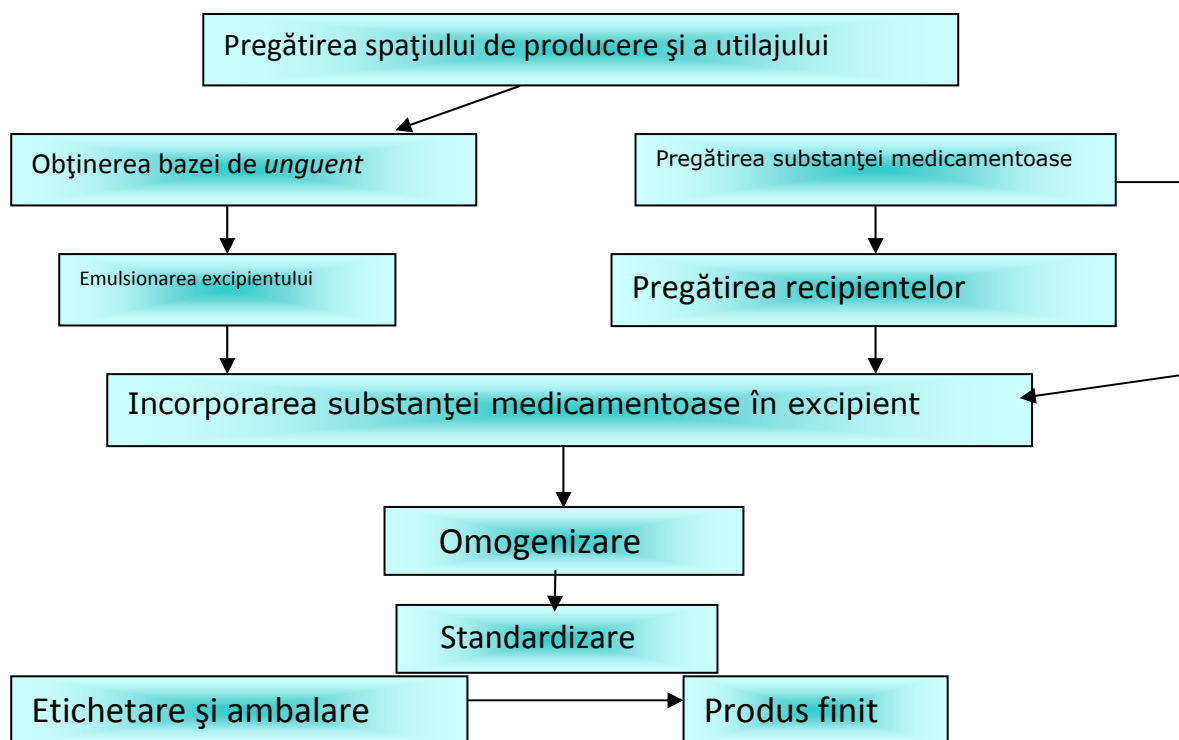


Figura 1. Schema fluxului tehnologic de fabricație a unguentelor cu IHF

Evaluarea disponibilității unguentelor cu IHF 0,1% a avut ca **obiectiv** - determinarea influenței bazei de unguent (emulsie U/A; A/U) și a modului de incorporare a izohidrafuralului asupra eliberării acestuia *in vitro*. Pentru dozarea IHF în scopul evaluării disponibilității farmaceutice din unguente s-a utilizat metoda spectrofotometrică în VIS.

Tehnica de lucru: pe 4 tuburi de dializă se aplică membrana Milipore pe una din deschideri și se fixează. Se introduce în fiecare tub câte 1 g de unguent cu grijă pentru a evita bulele de aer. Se fixează vasele de difuzie pe un stativ cu ajutorul clemelor de fixare. Tuburile se introduc în vasele de sticlă în care se adaugă 50 ml dimetilformamidă, coborându-le cu 1 cm sub nivelul lichidului.

La intervale egale de timp pe parcursul a 90 min se iau probe a câte 5 ml din fiecare vas. Se măsoară absorbanta soluției la spectrofotometru, folosind ca soluție de control dimetilformamidă.

Rezultatele dozării IHF în dializat sunt indicate în *tabelul 1 și figura 2*.

	<i>Modelul N1</i>	<i>Modelul N2</i>	<i>Modelul N3</i>	<i>Modelul N4</i>
--	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

*Valorile concentrațiilor IHF în funcție de timpul dializei*

*Tabelul 1*



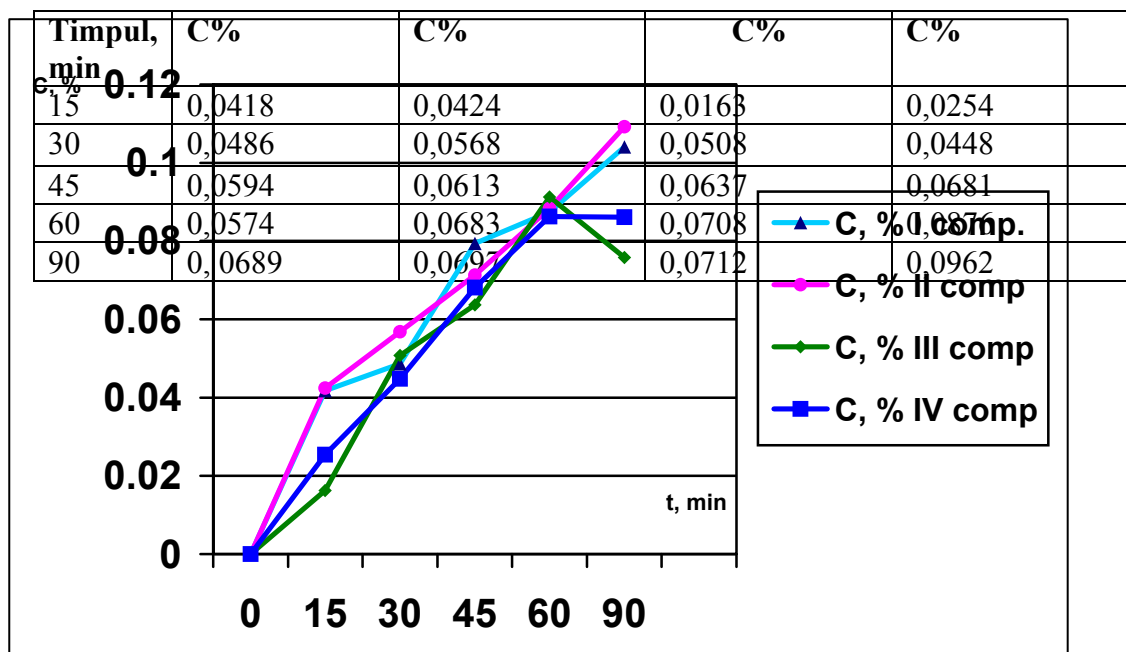


Figura 2. Graficul cedării principiului activ din unguente în funcție de timp

După cum se observă din rezultatele expuse în tabelul 1 și din figura 2, cedarea maximă are loc din compoziția Nr 4.

Timpul de înjumătățire sau perioada de semieliminare a preparatului, notată convențional prin  $t_{1/2}$ , este timpul eliminării din organism a unei jumătăți din doza administrată și absorbită și care corespunde timpului de reducere de două ori a concentrației plasmatice a preparatului. Cunoașterea timpului de înjumătățire este importantă pentru stabilirea intervalelor dintre administrări, determinarea timpului în care concentrația preparatului în sânge la suspendarea tratamentului scade la zero, constatarea instalării unei concentrații constante a preparatului în fluxul sanguin la administrarea repetată a acestuia. S-a calculat constanta vitezei de dizolvare și timpul de înjumătățire pentru toate compozițiile studiate. Valorile obținute sunt redată în tabelul 2.

Tabelul 2

**Valorile constantei vitezei de dizolvare și a timpului de semidializă a IHF din unguente**

Denumirea	$K$	$T_{1/2}$
Comp. Nr 1	$K = 2,06 \cdot 10^{-2}$	33.6 min
Comp. Nr 2	$K = 2,54 \cdot 10^{-2}$	29.2 min
Comp. Nr 3	$K = 1,94 \cdot 10^{-2}$	35,7 min
Comp. Nr 4	$K = 2,66 \cdot 10^{-2}$	26,0 min

Din tabel este reliefat faptul, că cele mai înalte valori ale constantei vitezei de dizolvare sunt caracteristice pentru unguentul cu compoziția Nr. 4 (alcool cetilic, vaselină, glicerină, tween 80). Pentru aceeași compoziție este și cea mai scurtă perioadă de înjumătățire (26 minute).

### **Concluzii**

1. Ca rezultat al încorporării IHF în excipienți de natură diferită s-au cercetat patru compoziții, ce conțin baze de unguent de tip emulsie U/A și A/U. Rezultatele cercetărilor au permis selectarea compoziției optime a unguentului cu IHF.
2. Evaluarea disponibilității farmaceutice a compozițiilor elaborate denotă cedarea maximă a principiului activ din compoziția patru, pentru care poate fi elaborată documentația analitică de normare a calității.

### **Bibliografie**

1. Burgot G., Burgot J.L., Methodes Instrumentales d'Analyse Chimique et Applications Methodes chromatographiques, electrophoreses et methodes spectrales, Editions Medicales Internationales, 2004.
2. Grecu I. Structura cristalină și biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase. București. – 1984.
3. Leucuță S.E.- Biofarmacie și farmacocinetică – Editura Didactică, Cluj-Napoca, 2002.

## **ELABORAREA METODEI SPECTROFOTOMETRICE DE DOZARE A METIFERONULUI**

**Iurie Tihon, Livia Uncu, Vladimir Valica, Oxana Vîslouh, Roman Ciobanu**

Laboratorul Analiză, Standardizare și Controlul medicamentului, CȘDM

### **Summary**

#### **The elaboration of spectrophotometric method for quantitative determination of metiferon**

The new component from izotioureic derivative – Metiferon is researched. The UV spectrophotometric method of qualitative and quantitative determination for this substance was elaborated. There were respected all control parameters: linearity, selectivity, exactitude and precision. This method has been included in project of AND for this pharmaceutical product.

### **Rezumat**

Este cercetat un nou compus din grupul derivaților izotioureici - Metiferonul. A fost elaborată metoda spectrofotometrică de identificare și dozare pentru această substanță. S-au respectat parametrii de control: linearitatea, selectivitatea, exactitatea și precizia. Această metodă a fost inclusă în proiectul DAN pentru acest produs farmaceutic.

### **Introducere**

Metiferonul este un derivat izotioureic cu conținut de fosfor, cu acțiune vasoconstrictoare, posedă un efect antihipotensiv marcat în condiții obișnuite și activitate antihipotensivă înaltă pe fundalul de acțiune al  $\alpha_1$  – adrenoblocantelor. Spre deosebire de simpatomimetice nu stimulează sistemul simpatic, nu provoacă tahicardie, nu modifică echilibrul acido-bazic și electrolitic și nu cauzează hipotensiune secundară. Utilizarea lui este rațională atât pentru prevenirea scăderii presiunii arteriale cât și pentru înlăturarea dereglărilor hemodinamicii sistemice. Împreună cu ceilalți derivați din acest grup, metiferonul poate fi utilizat cu succes în terapia antihipotensivă de urgență. Elaborarea metodelor de analiză calitativă și cantitativă va permite standardizarea acestei substanțe și întocmirea documentelor analitice de normare a calității.

Spectrofotometria de absorbție în ultraviolet și vizibil (UV-VIS) este considerată ca una din metodele clasice de analiză a medicamentelor, deși importanța ei nu s-a diminuat în timp. Mai mult chiar, prin cuplarea ei cu alte metode de analiză, domeniile de aplicații ale spectrofotometriei continuă să crească, popularitatea ei se explică în primul rând prin faptul, că