

2. A fost cercetat spectrul IR de absorbție a Metiferonului, evidențiind benzi de absorbție, care deosebesc Metiferonul de alte substanțe și permit folosirea lor pentru demonstrarea structurii și identificarea substanței.
3. Reacțiile chimice de identificare posedă o sensibilitate înaltă și pun în evidență grupele funcționale specifice metiferomului.

#### **Bibliografie**

1. Farmacopea Europeană, ed. 3RD, 2001.
2. Liviu Roman, Marius Bojiță, Robert Săndulescu, Validarea metodelor de analiză și control, Editura medicală, 1998,283p.
3. Simpson G., Konstantionos A., Therapeutic drug monitoring. General Correspondence, *Internal Medicine Journal*, 2004, 34:1-2 p. 72
4. Uncu L., Valica V., Cheptanaru Z. Analiza spectrală a difeturului și profeturului // Realizările farmacologiei naționale în perioada anilor 1971-2001. - Chișinău.- 2001.- P. 208-210.
5. Артемова Н.П., Бикбулатова Г.Ш., Плелинков В.В. и др. Реакции окисей 3-карена с солями изотиурония. Синтез и молекулярная структура 4-алкилтио- и 4-алкилсульфонилкаран – 3 – олов //Ж.общ.химии. – 1989. – Т.59.

### **TEHNOLOGIA ȘI ANALIZA SOLUȚIEI INJECTABILE METIFERON 10%**

<sup>1</sup>Iurie Tihon, <sup>2</sup>Nicolae Ciobanu, <sup>1</sup>Livia Uncu, <sup>1</sup>Vladimir Valica, <sup>3</sup>Victor Ghicavî

<sup>1</sup>Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică,

<sup>2</sup>Catedra Tehnologia medicamentelor

<sup>3</sup>Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică

#### **Summary**

##### **The technology and standardization of injectable solution metiferon 10%**

Metiferon (Dimetilphosphit S-metilzotiuromium) is researched with purpose to create the rational pharmaceutical form for intravenous administration (injection solution) and elaboration of NAD for this medicinal form. There was elaborated the optimal composition of injection solution, the technology of preparation and the methods of analysis.

#### **Rezumat**

Metiferonul (Dimetilphosphit S-metilzotiuromiu) este cercetat pentru crearea unei forme farmaceutice raționale pentru administrare intravenoasă (soluție injectabilă) și elaborarea DAN pentru această formă medicamentoasă. S-a elaborat compoziția optimală a soluției injectabile, tehnologia de preparare, precum și metodele de analiză ale acesteia.

#### **Introducere**

Una din preocupările majore ale medicinei moderne este punerea în valoare a unor noi substanțe chimice cu o acțiune benefică asupra organismului uman.

Derivații izotioureici au devenit ținta multor cercetări, deoarece constituie un grup de substanțe ce posedă acțiune vasoconstrictoare și hipertensivă pronunțată de lungă durată datorită influenței directe asupra musculaturii netede a peretelui vascular. Totodată a fost remarcată și acțiunea analgezică și sedativă a derivaților izotioureici.

Metiferonul (Dimetilfosfit S-metilzotiuromiu) este o substanță originală din acest grup, ce diferă după mecanismul de acțiune și după alte proprietăți de preparatele antihipertensive cunoscute și utilizate deja în practica medicală. Această substanță exercită și acțiune vasoconstrictoare musculotropă directă.

Ne-am propus drept scop elaborarea unei forme farmaceutice injectabile cu conținut de Metiferon. Exigențele sporite față de calitatea medicamentelor necesită studierea complexă a proprietăților substanțelor, elaborarea unor metode de analiză exacte, rapide și specifice.

## **Materiale și metode**

S-a utilizat substanța activă Dimetilfosfit S-metilzotiuroni; substanțe auxiliare, acceptate spre utilizare în scop medicinal. În elaborarea metodelor de analiză au fost utilizate spectrofotometre UV-VIS "Perkin Elmer" Lambda-40 și Agilent Technologies 95-00. Spectrele IR au fost determinate la spectrofotometrul "FT/IR-4100TypeA". La identificarea și dozarea prin metode chimice au fost utilizați reagenți și solvenți în corespundere cu cerințele Farmacopeei Europene.

## **Rezultate**

Deoarece Metiferonul este un remediu antihipotensiv, recomandat pentru întrebuințare în stările de hipotensiune arterială de diferită genă, preponderent în terapia de urgență, a fost elaborată forma farmaceutică parenterală *Soluție Metiferon 10% pentru injecții*. Au fost precăutate cerințele față de calitate, care stau la baza elaborării MFT pentru această formă farmaceutică.

Tehnologia preparării *Soluției Metiferon 10% pentru injecții* a fost elaborată în conformitate cu cerințele Farmacopeei Române ed. X și a Farmacopeei Europene.

Prin cercetări preventive s-a constatat, că Metiferonul posedă o stabilitate mai înaltă în mediu slab acid și acid, pe când soluția de Metiferon de 10% are pH-ul cuprins între 5,0 și 6,0. Din acest motiv, metiferonul în soluție necesită stabilizator pentru ajustarea pH-ului. Au fost cercetați mai mulți stabilizatori de pH, ca rezultat, în calitate de stabilizator este recomandat amestecul de acid citric și citrat de sodiu până la obținerea unei soluții cu pH-ul 3,0-3,5.

Cercetările preventive au mai demonstrat, că în procesul sterilizării termice apare un miros puternic de mercaptani (metilmercaptan), în rezultatul descompunerii metiferonului. Acest fapt a fost confirmat și prin metode cromatografice (cromatografia pe strat subțire după apariția unui spot adăugător de uree și HPLC după apariția unui pic suplimentar).

O metodă efectivă de sterilizare, folosită în tehnologia farmaceutică, este sterilizarea filtrantă. A fost aleasă această metodă, care asigură un nivel înalt de sterilizare și în același timp nu are loc descompunerea substanței.

În baza cercetărilor efectuate, propunem următoarea componența optimă a formei farmaceutice:

<b>Metiferon (recalculat pentru substanță uscată)</b>	<b>-100g</b>
<b>Acid citric</b>	<b>-4g</b>
<b>Citrat de sodiu</b>	<b>-8g</b>
<b>Apă pentru injecții</b>	<b>- până la 1 litru</b>

### *Tehnologia preparării soluției Metiferon 10% pentru injecții.*

Ținând cont de componența formei farmaceutice și conținutul de substanță (recalculat pentru 100% substanță uscată), s-a calculat cantitatea de substanță, necesară pentru prepararea soluției. Prepararea soluției se efectuează la volum, dar componentele sunt exprimate în unități de masă. Astfel, la 100g substanță Metiferon într-un balon cotat de un litru s-au adăugat excipienții cântăriți (acid citric-4g și citrat de sodiu 8 g). Aceste cantități de excipienți au fost calculate, pentru a forma un tampon fosfat cu scopul menținerii pH-ului la valorile stabilite în limitele 3,0-3,5. Substanța medicamentoasă și excipienții cântăriți se dizolvă în apă pentru injecții. Dizolvarea se petrece la rece. S-a adăugat jumătate din cantitatea necesară de apă pentru injecții pentru a dizolva preparatul și excipienții. După dizolvare se aduce volumul soluției până la 1000 ml cu apă pentru injecții.

Soluția obținută a fost controlată conform cerințelor proiectului MFT pentru *Soluție Metiferon 10% pentru injecții*. Soluția, corespunzătoare cerințelor DAN, a fost supusă filtrării sterile prin membrană Milipore cu diametrul porilor 0,22 μm la două instalații de tip USF -293-7, unite liniar cu ajutorul a două filtre ( MFA-A-2 și MFA-A-1). Soluția filtrată s-a dozat în fiole sterile a câte 1 ml din sticlă neutră NS-3 conform OST 64-2-485-85 în aparatul cu vid pentru umplerea fiolelor. Înlăturarea soluției din capilare s-a efectuat de asemenea sub vid. Sudarea s-a

petrecut la mașina de sudat de tip 432 R-M. Filtrarea, înfiolarea și sudarea fiolelor s-a efectuat în condiții aseptice. S-a verificat etanșietatea fiolelor prin scufundare în soluție de albastru de metilen sub presiune. Apoi fiolele au fost spălate, uscate și controlate la lipsa particulelor în suspensie. Au fost preparate trei serii de *Soluție Metiferon 10% pentru injecții* (1001, 2002, 3003).

În baza cercetărilor efectuate a fost elaborat proiectul regulamentului tehnologic de fabricare a Soluției Metiferon 10% pentru injecții conform schemei fluxului tehnologic prezentat în figura 1.

La elaborarea metodelor de analiză pentru soluția injectabilă de Metiferon s-a ținut cont de proprietățile fizico-chimice ale principiului activ (metiferon substanță), precum și a excipienților (acid citric și citrat de sodiu).

Descrierea preparatului este apreciată în baza cercetării aspectului exterior a trei serii, obținute conform procesului tehnologic descris mai sus. Probele analizate au prezentat soluții incolore și transparente cu miros specific.

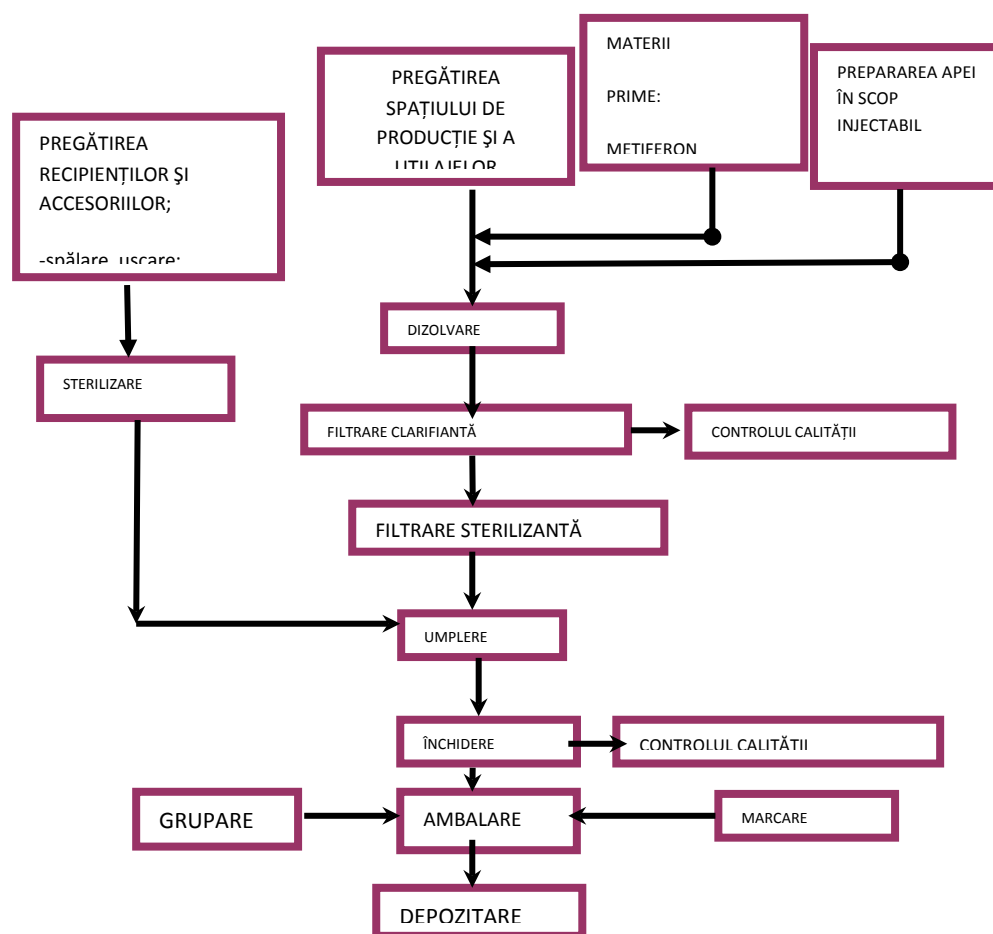


Figura 1. Schema fluxului tehnologic de preparare a soluției Metiferon 10%

Aspectul soluției s-a determinat în conformitate cu cerințele farmacoopiei Europene – soluția trebuie să fie transparentă și incoloră.

Pentru identificarea metiferonului în soluție pot fi utilizate reacțiile cu ninhidrina (pune în evidență prezența grupei aminice alifatică primare), cu sărurile de cobalt (formarea compusului complex colorat). Metiferonul în soluție poate fi identificat și după spectrul de absorbție în UV, care se înregistrează după diluarea soluției până la concentrația 20μg/ml – acestea trebuie să fie identic cu spectrul substanței standard – în intervalul lungimilor de undă de la 200 nm până la 280 nm să prezinte maxim de absorbție la 221±2nm și minim de absorbție la 217±2nm (dimetilfosfit S - metilizotiuroniu).

**pH-ul** se determină prin metoda potențimetrică. Valoarea medie pentru toate seriile s-a încadrat în intervalul 3,0-3,5.

La determinarea **particulelor în suspensie s-a urmărit** ca soluția să fie lipsită de incluziuni mecanice vizibile.

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

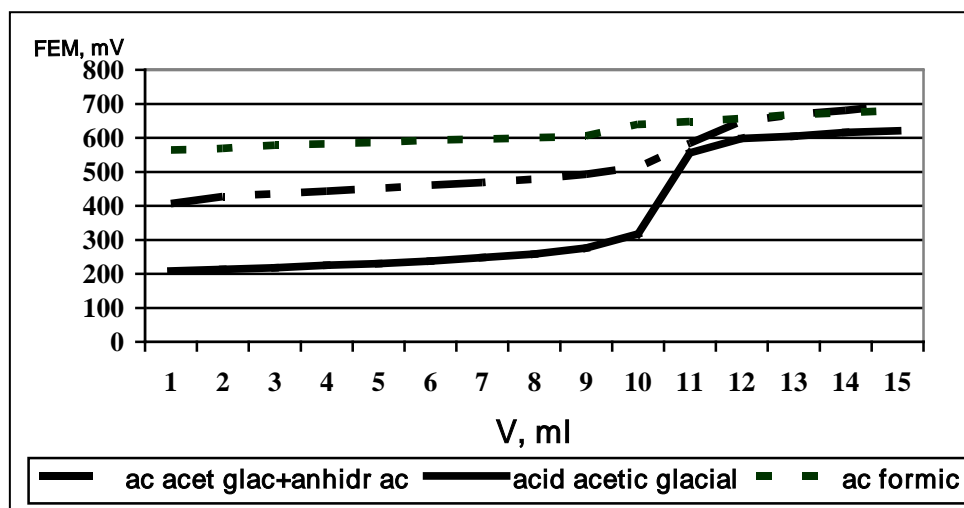
**Sterilitatea** s-a determinat conform cerințelor FS, ed XI, V2, p.187. Preparatul trebuie să fie steril.

**Impuritățile străine** se determină prin metoda *Cromatografiei în strat subțire* (FEur.). Pentru lucru a fost ales sistemul de solvenți alcool izopropilic – cloroform – soluție concentrată de amoniac în raporturile 4:8: 1, substanța manifestă valori optime ale Rf-ului și o separare bună a impurităților posibile. Cromatograma a fost privită în lumină UV cu lungimea de undă 254 nm, apoi s-a pulverizat cu soluția de p-dimetilaminobenzaldehidă.

Pentru **dozare** sunt propuse două metode (spectrofotometrică și neutralizare în mediu anhidru).

#### Dozarea soluției de Metiferon prin metoda de neutralizarea în mediu anhidru

Pentru alegerea solvenților, folosiți în metoda de neutralizare în mediu anhidru am efectuat titrarea potențimetrică a metiferonului în amestec de anhidridă acetică și acid acetic glacial (1:1), acid acetic glacial, acid formic (cod 11<sup>A</sup>). Din figură se vede, că saltul maxim de potențial în punctul de echivalență revine pentru acidul acetic glacial (figura 2).



**Figura 2. Curba titrării potențimetrice a metiferonului în diferiți solvenți**

Dozarea s-a petrecut mai întâi pe un amestec model de Metiferon-substanță pentru a confirma selectivitatea metodei, apoi a fost elaborată tehnica dozării în mediu anhidru: 2 ml soluție Metiferon 10 % sau plasat într-un balon de titrare. Soluția s-a vaporizat la sec pe baia de apă timp de 15-20 min. Reziduu obținut s-a dizolvat în 20 ml acid acetic glacial, s-au adăugat 4-5 picături de violet cristalin și s-a titrat cu soluție 0,1mol/l acid percloric până la colorația verde-albăstruie. Paralel s-a efectuat proba control. Determinările au fost repetate de 4 ori și rezultatele au fost evaluate statistic.(Tabelul 1). După cum se observă din tabel, eroarea relativă a metodei nu depășește 0,35%.

S-a studiat posibilitatea utilizării metodei spectrofotometrice, elaborate pentru dozarea metiferonului substanță, și pentru dozarea soluției injectabile. După ajustare față de un amestec model, se propune următoarea tehnică de lucru: 1 ml soluție se diluează cu apă purificată într-un balon cotat până la 100 ml (soluția A). 2 ml de soluție A se diluează cu apă purificată într-un balon cotat până la 100 ml (soluția B). Se măsoară absorbanta soluției B la 221nm la spectrofotometru în cuvă cu grosimea 1 cm, folosind ca lichid de compensare apă purificată.

Tabelul 1

Rezultatele dozării Metiferonului în Soluție Metiferon 10% pentru injecții prin metoda de neutralizare în mediu anhidru

Volumul prelevat, ml	S-au luat pentru analiză (g)	S-au calculat (g)	S-au calculat (%)	Caracteristica metrologică
2	0,2	0,1976	98,80	X=99,32
2	0,2	0,1982	99,10	S <sup>2</sup> =0,4425 S <sub>x</sub> =0,332
2	0,2	0,1982	99,10	Δx=1,06 ε=1,06
2	0,2	0,2006	100,3	A=99,32±1,06%

Paralel se măsoară absorbanta soluției standard de metiferon (Sol. B). Conținutul de Metiferon în soluție se calculează conform formulei:

$$C = \frac{A_{x221} \times a_s \times 1 \times 100 \times 100}{A_{s221} \times V_x \times 1 \times 2 \times 50 \times 50} = \frac{A_{x221} \times a_e \times 2}{A_{s221} \times V_c}, \text{ în care}$$

$A_{x221}$  – absorbanta soluției analizate;

$A_{s221}$  – absorbanta soluției standard;

$a_s$  – masa substanței standard, g;

$V_x$  – volumul soluției analizate, ml.

Conținutul de Metiferon în 1 ml soluție trebuie să fie 0,090-0,110g.

Prepararea soluției standard: 0,05g substanță (metiferon standard) se dizolvă cu apă purificată în balon cotat de 50 ml (sol. A). 1 ml soluție A se diluează cu același solvent în balon cotat de 50 ml (sol. B).

Determinările s-au efectuat pentru 3 serii de forma medicamentoasă și au fost repetate de 4 ori, apoi rezultatele au fost evaluate statistic.(Tabelul 2)

Tabelul 2

Rezultatele dozării Metiferonului în Soluția Metiferon 10% pentru injecții

Volumul prelevat, ml	S-au luat pentru analiză (g)	S-au calculat (g/ml)	S-au calculat (%)	Caracteristica metrologică
1	0,1	0,0998	99,80	X=99,95
1	0,1	0,0998	99,80	S <sup>2</sup> =0,015 S <sub>x</sub> =0,06
1	0,1	0,1001	100,06	Δx=0,192 ε=1,1
1	0,1	0,0998	99,80	A=99,95±0,192%

Eroarea relativă a determinării spectrofotometrice nu depășește 0,2 % , ceea ce este în concordanță cu rezultatele obținute pentru amestecul model și denotă o exactitate sporită a metodei.

### Concluzii

1. A fost elaborată formula optimă și tehnologia preparării Soluției Metiferon 10% pentru injecții, care a stat la baza întocmirii proiectului regulamentului tehnologic pentru prepararea

Soluției Metiferon 10% pentru injecții.

2. Au fost elaborate metodele de analiză pentru soluția de Metiferon 10%, care sunt incluse în proiectul MFT pentru Soluție Metiferon 10% pentru injecții.

#### **Bibliografie**

1. Chast F., Chopineau J.: Guide pratique des solutions injectables et interaction contenu, 1<sup>ere</sup> edition, Masson, Paris, 1995.
2. Farmacopeea Română, *Ed. a X-a, Editura medicală, București, 2000;*
3. Farmacopeea Europeană, *Ed. a IV-a, 2002.*

### **STANDARDIZAREA SUPOZITOARELOR VAGINALE „RAVISET”**

<sup>1</sup>Livia Uncu, Andrei Pleșca, <sup>2</sup>Natalia Damaschin, <sup>1</sup>Oxana Vislough, <sup>2</sup>Liviu Movilă

<sup>1</sup>Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică

<sup>2</sup> Agenția Medicamentelor

#### **Summary**

Standardization of vaginal suppositories „Raviset”

Dietilfosfat S-etilizotiuroniu is researched for creation of the rational pharmaceutical forms and their NDT elaboration. The optimal composition of suppositories with this component, the methods of analysis and standardization were elaborated. The stability and the term of valability were researched.

#### **Rezumat**

Dietilfosfat S-etilizotiuroniu este cercetat cu scopul creării formelor farmaceutice raționale și elaborarea DTN pentru ele. A fost elaborată componența optimală a supozitoarelor cu acest compus, metodele de analiză și standardizare, a fost cercetată stabilitatea și determinat termenul de valabilitate.

#### **Introducere**

Sunt cunoscute proprietățile farmacologice ale derivaților izotioureici, care sunt o clasă de compuși cu un efect hipertensiv remarcabil, cu acțiuni hipoglicemică, antiaritmică; reduc consumul de oxigen de către organism, micșorează temperatura corporală, mărește rezistența organismului față de acțiunea toxică a hiperbaroxiei, posedă efect hipertensiv pe fondul administrării ganglioblocantelor și adrenoblocantelor. Un reprezentant din acest grup este și dietilfosfat S-etilizotiuroniu (difeturul), care posedă proprietăți vasoconstrictoare, efect antihipotensiv marcat în condiții obișnuite și activitate antihipotensive înaltă pe fundalul de acțiune al  $\alpha_1$ - adrenoblocantelor. Utilizarea acestui preparat este rațională pentru prevenirea scăderii presiunii arteriale a dereglărilor hemodinamicii sistemice, echilibrului acido-bazic și regimului de oxigenare a organismului, deci, pentru acordarea asistenței de urgență în hipotensiunea arterială acută de geneză diversă.

Totodată este demonstrat, că dietilfosfat S-etilizotiuroniu crește tonusul patului vascular care se petrece pe fondul excluderii factorului de bază vasodilatator - al oxidului nitric. În acest fel, compușii izotioureici cu acțiune non-adrenergică deschid o largă perspectivă de aplicare în practica reglării tonusului vascular, inclusiv în modificările homeostaziei circulatorii locale uterine, făcând posibilă evidențierea factorilor care alterează aportul de sânge spre uterul afectat de miom.

În acest aspect, elaborarea unei noi forme farmaceutice cu aplicare uterină – supozitoare vaginale – permite utilizarea acestui preparat în corijarea indicilor hemodinamici regionali și îmbunătățirea metodelor de tratament al miomului uterin. Dietilfosfat S-etiltiuroniu sub formă de supozitoare vaginale „Raviset” se propune pentru utilizare în tratamentul miomului uterin, asociat cu hemoragii uterine.