

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 acțiune 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 fonul 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.

Supozitoarele vaginale „Raviset” manifestă o posibilitate reală de aplicare cu înalt randament terapeutic în practica tratamentului conservativ al miomului uterin și complicațiilor lui, determinat în fond de limitarea fluxului regional.

S-a elaborat formula optimală a supozitoarelor vaginale „Raviset” cu conținut de Dietilfosfatul S-etiltiuroniu 0,1 g, ținând cont de acțiunea specifică a substanței active de bază și de proprietățile fizico-chimice ale acesteia.

#### **Materiale și metode**

- Supozitoare vaginale „Raviset” 0,1 g, seriile 01/20.10.06; 02/20.10.06; 03/20.10.06;
- Aparat pentru determinarea timpului de fuziune „Erweka PM 3”
- Aparat pentru determinarea vitezei de cedare a principiului activ prin metoda de dializă „Solvotest – M”
- spectrofotometru UV-VIS “Perkin Elmer” Lambda-40;

#### **Rezultate**

Descrierea preparatului este apreciată în baza cercetării aspectului exterior a trei serii, obținute conform procesului tehnologic descris pentru supozitoare vaginale. Probele analizate au prezentat supozitoare de formă cilindro-conică cu aspect omogen, de culoare albă. În secțiune transversală - masă omogenă. Se admite prezența unei cavități de aer, a unei porozități pe axa supozitorului și a unei depresiuni în formă de pâlnie.

**Identificarea** preparatului s-a petrecut prin *metoda spectrofotometrică UV*, comparând spectrul UV al soluției cercetate cu spectrul UV al soluției standard de dietilfosfat S - etilizotiuroniu cu concentrația 20 μg/ml.

Identificarea a fost efectuată și *prin metode chimice* pentru grupele funcționale specifice: aminică, S-etilizotiuronică. Pentru gruparea S-etilizotiuronică se interacționează soluția de analizat cu clorura de cobalt; apare o colorație roz-murdar. Gruparea aminică alifatică primară se pune în evidență la interacțiunea preparatului cu ninhidrină în mediu bazic la încălzire – apare colorație roșu-violetă.

Pentru determinarea impurităților străine s-a folosit metoda cromatografiei în strat subțire.

Pe lângă metodele de analiză a principiului activ din supozitoare, au fost determinați unii indici de calitate în conformitate cu cerințele Farmacopeei Europene: masa medie și uniformitatea masei, comportamentul la topire, indicii chimici (de aciditate și de peroxid).

Pentru determinarea **masei medii** s-au cântărit 20 supozitoare și s-a calculat valoarea medie. Masa obținută s-a aflat în limitele 1,85 – 2,15g.

Aceleași 20 supozitoare, la care s-a determinat masa medie, s-au cântărit individual pentru determinarea **uniformității masei, devierii masei individuale fata de masa medie,%**. Față de masa medie calculată, masa individuală poate să prezinte devierile  $\pm 7,5\%$ . Determinările s-au petrecut în conformitate cu prevederile FR X, p.889. Rezultatele obținute pentru trei serii de supozitoare se prezintă în figura 1. Din figură se observă, că devierea de la masa medie nu depășește 0,11%.

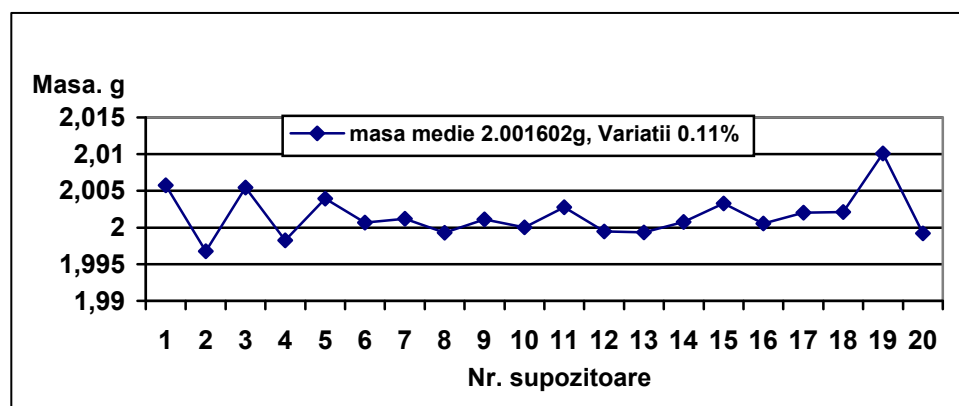


Figura 1. Variatia in greutate a supozitoarelor vaginale „Raviset”

**Comportamentul la topire sau dizolvare** s-a determinat în conformitate cu prevederile FR X, p.889. Într-un flacon conic de 100 ml, care conține 50 ml apă menținută la temperatura de  $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ , se introduce un supozitor. Flaconul se agită prin ușoara rotire o dată la 5 min. Supozitoarele preparate cu baze liposolubile trebuie să se topească în cel mult 30 min, iar cele preparate cu baze hidrosolubile trebuie să se dizolve în cel mult 1 h. Pot rămâne în flacon particule de substanțe active și substanțe auxiliare nedizolvate.

S-a determinat comportamentul la topire pentru supozitoare „Raviset” pentru trei serii de supozitoare care constituie:

**Seria 01/20.10.06-** 13 minute la  $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ .

**Seria 03/20.10.06-** 15 minute la  $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ .

**Seria 03/20.10.06-** 14 minute la  $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ .

Contaminarea microbiană s-a efectuat în corespundere cu cerințele Farmacopeei Europene, categoria 3B. În 1.0 g produs farmaceutic se admite prezența a cel mult  $10^4$  microorganisme aerobe, enterobacterii cel mult  $10^2$  și cel mult 100 fungi (levuri și fungi filamentoși), în absența Salmonella, Escherichia coli, Staphylococcus aureus.

Dozarea s-a efectuat prin metoda spectrofotometrică și HPLC (*de alternativă*). În MFT au fost incluse tehnicile de dozare în urma extracției cu apă la încălzire (Metoda 1).

Stabilitatea a fost determinată prin metoda clasică, seriile de supozitoare fiind depozitate timp de un an la temperatura  $20^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ , în condiții de umiditate 40-60%, la loc ferit de lumină. La începutul depozitării experimentale s-a petrecut dozarea prin metode, oglindite în MFT. În procesul studierii stabilității supozitoarelor o atenție deosebită se acordă conținutului de substanță activă în forma farmaceutică, apariției produselor de degradare, care ar micșora conținutul principiului activ și ar putea fi toxice. De aceea, pentru studierea cineticii degradării trebuie folosită o metodă de analiză, ce ar permite determinarea substanței active în prezența produselor de degradare. Astfel, pentru determinarea stabilității „supozitoarelor vaginale Raviset” a fost folosită metoda spectrofotometrică.

Toate determinările au fost efectuate în perioada 22.10.06 - 23.10.07, periodicitatea testărilor a fost 3 luni. S-au determinat indici de calitate: aspectul, identificarea, uniformitatea masei, comportamentul la topire, contaminarea microbiană, dozarea. Determinările s-au efectuat paralel pentru toate trei serii.

Pe perioada testărilor preparatul și-a păstrat proprietățile fizico-chimice și a corespuns cerințelor atribuite calității în conformitate cu DAN.

S-a stabilit termenul de valabilitate pentru toate cele trei serii de 1 an, iar temperatura de păstrare recomandată este sub  $25^{\circ}\text{C}$ , ferit de lumină.

În compartimentul „Ambalare” sunt indicate cerințele pentru ambalaj.

În compartimentul „Marcare” sunt indicate cerințele pentru marcarea ambalajului primar și de transport, care au fost introduse în MFT pentru „Supozitoare vaginale „Raviset”.

Astfel putem menționa, că în procesul standardizării supozitoarelor „Raviset” s-a constatat corespunderea lor cerințelor Farmacopeei Române și Farmacopeei Europene.

### **Concluzii**

1. Cercetările efectuate au stat la baza elaborării MFT pentru „Supozitoare vaginale „Raviset”.
2. DAN pentru forma farmaceutică au trecut expertiza la Agenția Medicamentului și s-a obținut certificatul de calitate.

### **Bibliografie**

1. Farmacopea Europeană, ed. 3RD, 2001.
2. Farmacopea Română, ed.X, 2005.
3. Farmacopea de Stat, ed.XI, V.1 și 2, 1987, 1989.