

Accesibilitatea economică a fost determinată prin calculul costului în mediu a medicației bolilor aparatului respirator celor mai des întâlnite la copii, conform protocoalelor clinice. În insuficiența respiratorie virală acută costul minim este de 184,63 lei și maxim – 432,04 lei; în gripă costul minim prezintă 139,82 lei și maxim – 292,24 lei; în amigdalita cronică costul minim alcătuiește 336,33 lei și maxim – 460,49 lei; în laringita cronică costul minim constituie 92,56 lei și maxim – 240,82 (figura 3).

Conform rezultatelor obținute, cererea de medicamente utilizate în afecțiunile aparatului respirator este parțial satisfăcută.

### **Concluzii**

1. Pe parcursul perioadei anilor 2006 – 2011 au fost înregistrate 818 denumiri de produse medicamentoase utilizate în afecțiunile bronhospiratorii, produsele autohtone alcătuind 10 %.

2. Accesibilitatea fizică a produselor medicamentoase utilizate în cele mai des întâlnite afecțiuni ale aparatului respirator la copii reprezintă 71,5% , ceea ce denotă că piața farmaceutică este parțial saturată.

3. Accesibilitatea economică, conform protocoalelor clinice, constituie - în insuficiența respiratorie virală acută costul minim este de 184,63 lei și maxim – 432,04 lei; în gripă costul minim prezintă 139,82 lei și maxim – 292,24 lei; în amigdalita cronică costul minim alcătuiește 336,33 lei și maxim – 460,49 lei; în laringita cronică costul minim constituie 92,56 lei și maxim – 240,82.

### **Bibliografie**

1. Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor
2. Reglementarea activității farmaceutice în Republica Moldova // Chișinău, 2007, 1038 pag.
3. Notă analitică // Statistica Moldovei, Nr.02-11 // 105 , 2009, 50 pag.
4. Protocoalele clinice naționale // Chișinău, 2011
5. Raportul național de dezvoltare umană // Chișinău, 2011, 185 pag.
6. [www.amed.md/CLASIFICATORUL.rar/](http://www.amed.md/CLASIFICATORUL.rar/)
7. [www.cnam.md](http://www.cnam.md)
8. [www.ms.gov.md](http://www.ms.gov.md)
9. [www.statistica.md](http://www.statistica.md)
10. [www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/ed/index.html](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/ed/index.html)

### **STUDIUL STABILITĂȚII ȘI DETERMINAREA TERMENULUI DE VALABILITATE A UNGUENTULUI « IZOFURAL »**

<sup>1</sup>Livia Uncu , <sup>1</sup>Oxana Vişlough, <sup>2</sup>Elena Bobrov, <sup>1</sup>Vladimir Valica,<sup>3</sup>Viorel Prisacari,  
<sup>4</sup>Olga Suvorchina, <sup>2</sup>Tatiana Treapițina

<sup>1</sup>Laboratorul «Analiza, Standardizare și Controlul Medicamentelor» al CȘDM

<sup>2</sup>Catedra Chimie Farmaceutică și toxicologică

<sup>3</sup>Laboratorul «Infecții nosocomiale» al CȘDM

<sup>4</sup>Laboratorul «Plante medicinale și fitochimie» al CȘDM

### **Summary**

***The research of stability and determination of storage term for ointment „Izofural”***

Ointment "Izofural" stability was researched in accordance with DAN. It was carried out the trials of changing of temperature and humidity during the storage period and followed the decreasing of concentration of active components in the ointment. The researches were on the

basis for studying of the period of validity and their optimal storage conditions for this pharmaceutical form.

### **Rezumat**

Stabilitatea unguentului "Izofural" a fost cercetată în conformitate cu DAN. A fost studiat stabilitatea unguentului la acțiunea umidității și temperaturii în timpul de depozitare și urmărită modificarea concentrației principiilor activi. Cercetările efectuate au stat la baza determinării termenului de valabilitate și a condițiilor optime de depozitare pentru aceasta forma farmaceutică.

### **Actualitatea**

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. Din aceste considerente este foarte actuală valorificarea unor noi clase de compuși organici, cu acțiune benefică asupra organismului. Izohidafuralul (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 nitrofurul. Poate fi utilizată ca remediu antibacterian în diferite stări patologice [1,2].

A fost elaborată o formă farmaceutică pentru uz extern cu conținut de Izohidrafural. – unguent, care poate fi utilizată 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.

Unguentul "Izofural" posedă un spectru larg de acțiune împotriva bacteriilor Grampozitive și Gram-negative, este activ în domeniul de infecții purulente septice.

De remarcat faptul, că studiile de stabilitate pentru medicamentele termolabile (emulsii, unguente) sunt destul de dificile, deoarece posibilitatea petrecerii testelor accelerate este foarte limitată. Pentru aceste forme farmaceutice principala metodă de cercetare a stabilității este metoda clasică în timp real [3].

### **Materiale și metode**

Cercetările au fost efectuate în cadrul Laboratorului Analiza, Standardizare și Controlul Medicamentelor al CSDM USMF "Nicolae Testemitanu". Pentru studiul stabilității unguentului "Izofural" au fost utilizate metode chimice și fizico-chimice. Cercetările s-au petrecut pe trei serii de medicament. Aparatj utilizat: Spectrofotometru UV-VIS "Perkin Elmer" Lambda-25, plăci de tip silicagel GF254 sau Silufol UV-254, balanță analitică OHAUS; solvent dimetilformamidă; reagenți chimici preparați în conformitate cu cerințele Ph. Eur.

### **Rezultate**

Pentru studiile de stabilitate au fost fabricate trei serii de lot pilot (proba industrială), care au fost depozitate la temperatură de  $25 \pm 2$  ° C și umiditate relativă de  $60 \pm 5\%$ . În procesul testării s-a exclus acțiunea luminii asupra probelor analizate. Periodicitatea analizelor probelor, pe întreaga perioadă de stocare, s-a realizat la fiecare 6 luni timp de 2 ani. Toate cele 3 serii au fost ambalate în tuburile de aluminiu. Cîte 20 tuburi au fost plasate în cutii de carton conform TU conform TU 13-0281020-97-90. Ambalajul colectiv și de transport este în conformitate cu GOST 17768-90.

### **Discuții**

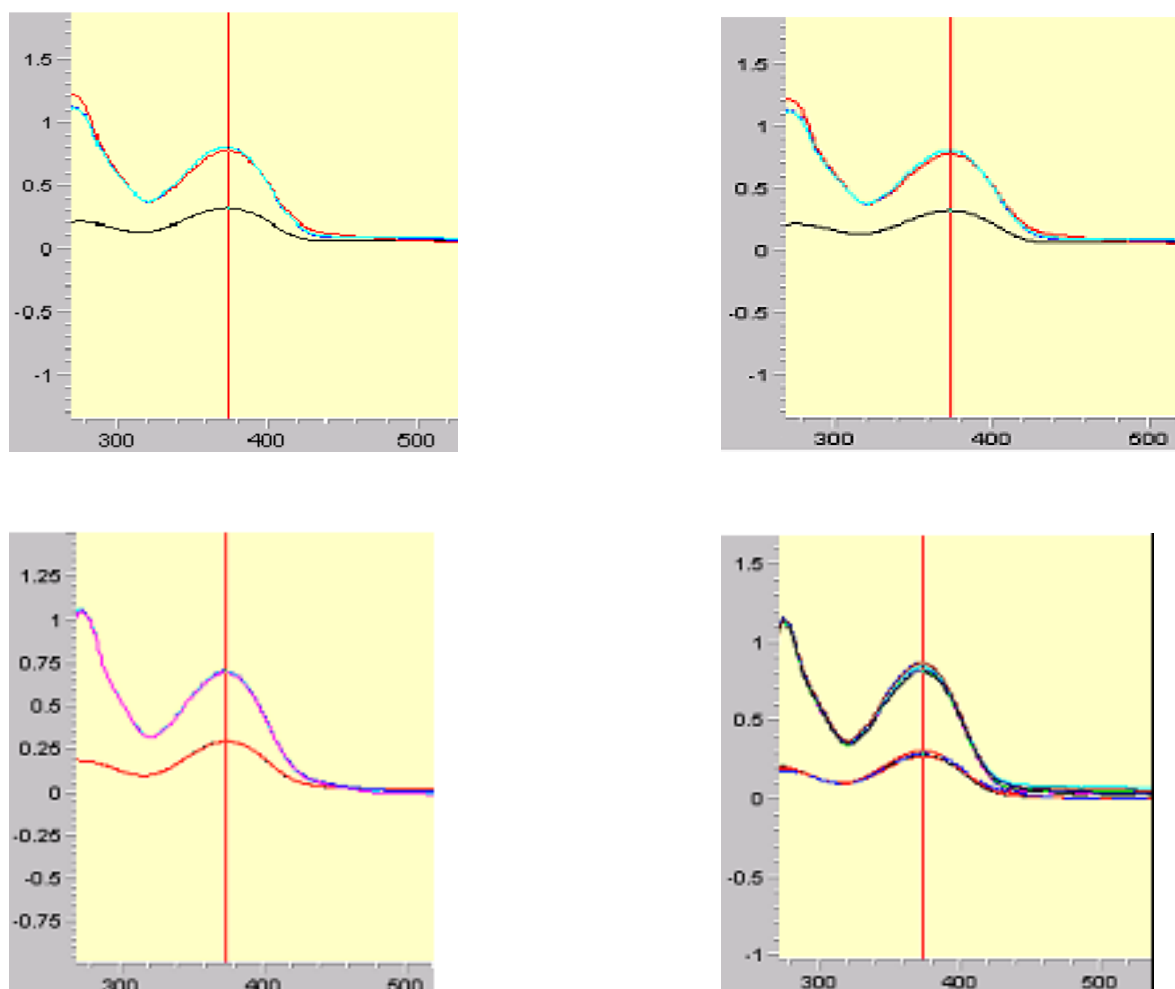
Studiile de stabilitate s-au efectuat pe următoarele serii:

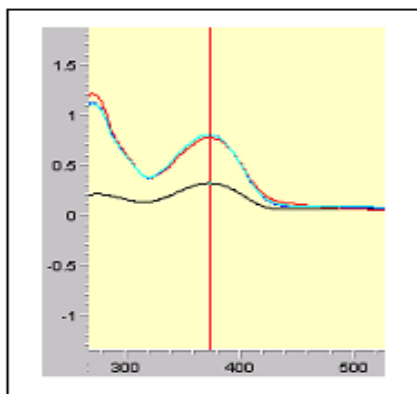
Numărul seriei	Data fabricație	Nivel de producție
0001052013	01-2010	lot pilot industrial
0002052013	01-2010	lot pilot industrial
0003052013	01-2010	lot pilot industrial

S-a urmărit calitatea unguentului „Izofural” prin efectuarea probelor de control stipulate în MFT. Au fost efectuate următoarele probe de control: aspect, *Identificare*; *Masa totală pe recipient*; *Mărimea particulelor*; *Omoginătate*; *Impurități straine*; *Dozare*; *Contaminare microbiană*. Determinările s-au făcut în conformitate cu prevederile F.R. X de la monografia “Unguente”. Unguentele trebuie să aibă un aspect omogen, întinse în strat subțire pe o lamă de microscop și examinate cu lupa, nu trebuie să prezinte picături sau aglomerări de particule. Totodată, unguentul întins pe o lamă de sticlă în strat subțire și examinat cu lupa nu trebuie să prezinte picături sau aglomerări de particule. Mărimea particulelor s-a examinat la microscop. Masa totală pe recipient s-a examinat prin cântărirea individuală a conținutului din 10 recipiente, abaterile de la conținutul declarat trebuie să nu depășească 2%.

Pentru analiza calitativă și cantitativă a fost folosită metodă spectrofotometrică în UV-VIS. Această metodă permite determinarea exactă a conținutului cantitativ de substanță activă, este o metodă sensibilă, care ne oferă posibilitatea detectării schimbărilor minore pe parcursul depozitării. Metodele de analiză utilizate sunt corecte, reproductibile, au specificitate înaltă și sensibilitate.

Pentru identificarea substanță activă în unguent "Izofural" au fost înregistrate spectrele de absorbție în UV-VIS. Spectrele obținute sunt arătate în figura 1.





**Fig.1. Spectrele de absorbție în UV-VIS probe experimentale de unguente "Izofural" termen de valabilitate 0 luni (1), 6 luni (2), 12 luni (3), 18 luni (4) și 24 luni (5) în timp real.**

Cercetând spectrul UV - VIS în soluție dimetilformamidă a izohidrafuralului, pentru toate probele de unguent observăm câte două maxime de absorbție, la 272+3nm și 371+3 nm. Cel mai important este maximul de la  $\lambda = 373$  nm, ales în calitate de lungime de undă analitică.

Pentru efectuarea reacțiilor de identificare a principiului activ din unguent, acesta a fost extras în prealabil din 0,5 g unguent cu 50 ml soluție 1% de clorură de sodiu. S-a identificat principiul active din toate compozițiile studiate, utilizând reacția cu Sol.NaOH 0,1 M (colorație roșu-oranj).

Pentru aprecierea semicantitativă a conținutului de impurități posibile în unguent s-a utilizat metoda CSS. Cromatografierea a fost petrecută în prezența soluției-martor, în sistema de dezvoltare toluen-1,4dioxan (95:5), avînd prioritate față de celelalte printr-un Rf acceptabil.

Dozarea spectrofotometrică s-a realizat conform următoarei tehnici de lucru: 0,5g (masă exactă) unguent cu izohidrafural se extrage cu 50 ml dimetilformamidă. Se determină absorbanta soluției la 373 nm la spectrofotometru în cuvă cu grosimea 1cm.

Paralel se determină absorbanta soluției standardă izohidrafural. Soluție de referință a servit dimetilformamidă.

Conținutul izohidrafuralului în substanță s-a calculat conform formulei:

$$X = \frac{A_1 \cdot b \cdot D \cdot 100}{A_2 \cdot a}, \text{ în care}$$

X – cantitatea de izohidrafural în proba de analizat (%);

$A_1$  – absorbanta soluției cercetate la 373nm;

$A_2$  – absorbanta soluției etalon la 373nm;

D – diluția (ml); b – masa probei standard, g; a – masa probei cercetate, g.

În urma dozării spectrofotometrice au fost obținute rezultate ce se încadrează în limitele admisibile (tab. 1).

**Tabelul 1**

**Rezultatele dozării unguentului Izofural 0.1% 50.0 g în cadrul studiilor de stabilitate**

Seria	Masa ung.IHF (g)	Valori Absorbanta	Rezultate %
0001052013	0.51471	0,775	0.095
0001052013	0.53725	0,742	0.102
0001052013	0.50606	0,703	0.099
0001052013	0.52269	0,770	0.094
0001052013	0.51540	0,788	0.098
0002052013	0.51899	0,806	0.098
0002052013	0.53880	0,756	0.103
0002052013	0.50695	0,698	0.098
0002052013	0.50721	0,769	0.097
0002052013	0.51047	0,799	0.099
0003052013	0.51261	0,805	0.099
0003052013	0.53766	0,711	0.098
0003052013	0.50715	0,694	0.098
0003052013	0.51889	0,769	0.095
0003052013	0.51078	0,781	0.097

Rezultatele au fost supuse evaluării statistice. Eroarea relativă medie nu depășește 2.97% (tab. 2). Evaluarea statistică a rezultatelor dozării unguent "Izofural" prin metoda spectrofotometrică sunt prezentate în tabelul 2.

**Tabelul 2**

**Evaluarea statistică a rezultatelor dozării unguentului "Izofural" prin metoda spectrofotometrică**

Seria 0001052013	Seria 0002052013	Seria 0003052013	Indicii metrologici
$\bar{X}=0.0976$	$\bar{X}=0.099$	$\bar{X}=0.0974$	$\bar{X}=0.098$
$S^2=1.03 \cdot 10^{-5}$	$S^2=5.5 \cdot 10^{-6}$	$S^2=2.3 \cdot 10^{-6}$	$S^2=6.03 \cdot 10^{-6}$
$S=1.51 \cdot 10^{-3}$	$S=2.34 \cdot 10^{-3}$	$S=3.2 \cdot 10^{-3}$ 3.182 по $\Gamma\Phi(5-1)$	$S=2.35 \cdot 10^{-3}$
$S_x=0.00143$	$S_x=0,00105$	$S_x=0,00067$	$S_x=0.00105$
$E_x=0.00397$	$E_x=0.00291$	$E_x=0.00185$	$E_x=0.00291$
$\Delta=4.068\%$ $A=0.0976 \pm 4.07\%$	$\Delta=2.939\%$ $A=0.099 \pm 2.9\%$	$\Delta=1.899\%$ $A=0.0974 \pm 1.9\%$	$\Delta=2.968\%$ $A=0.098 \pm 2.97\%$

Rezultatele tuturor analizelor efectuate în cursul studiilor de stabilitate sunt prezentate în tab.3.

**Tabelul 3**

**Cercetarea stabilității pentru unguent Izofural 0.1% 50.0 g prin păstrarea în condiții normale de temperatură reală și umiditate relativă (60%±5)**

Seria	Perioada testării	Data testării	Descriere conform DAN	Identitate Spectrofotometric, Reacții de culoare	Masa totală pe recipient cel mult 2,0%	Mărimea particulelor Cel mult 50 $\mu m$	Omogenitatea	Contaminarea microbiologică	Impurități străine, CSS	Dozare Spectrofotometric Cel puțin 0,09 % și cel mult 0,103 %.
0001052013	0 luni	01.06.10	Coresp	Coresp	1.87	45	Coresp.	Coresp.	Coresp	0.095
	6 luni	01.12.10	Coresp	Coresp	1.89	45	Coresp.	Coresp.	Coresp	0.102
	12 luni	01.06.11	Coresp	Coresp	1.90	45	Coresp.	Coresp.	Coresp	0.099
	18 luni	01.12.11	Coresp	Coresp	1.89	45	Coresp.	Coresp.	Coresp	0.094
	24 luni	01.06.12	Coresp	Coresp	1.90	45	Coresp.	Coresp.	Coresp	0.098
0002052013	0 luni	01.06.10	Coresp	Coresp	1.90	45	Coresp.	Coresp.	Coresp	0.098
	6 luni	01.12.10	Coresp	Coresp	1.90	45	Coresp.	Coresp.	Coresp	0.103
	12 luni	01.06.11	Coresp	Coresp	1.88	45	Coresp.	Coresp.	Coresp	0.098
	18 luni	01.12.11	Coresp	Coresp	1.90	45	Coresp.	Coresp.	Coresp	0.097
	24 luni	01.06.12	Coresp	Coresp	1.92	45	Coresp.	Coresp.	Coresp	0.099
0003052013	0 luni	01.06.10	Coresp	Coresp	1.90	45	Coresp.	Coresp.	Coresp	0.099
	6 luni	01.12.10	Coresp	Coresp	1.89	45	Coresp.	Coresp.	Coresp	0.098
	12 luni	01.06.11	Coresp	Coresp	1.89	45	Coresp.	Coresp.	Coresp	0.098
	18 luni	01.12.11	Coresp	Coresp	1.89	45	Coresp.	Coresp.	Coresp	0.095
	24 luni	01.06.12	Coresp	Coresp	1.90	45	Coresp.	Coresp.	Coresp	0.097

Astfel, aceste rezultate stau la baza calculării termenului de valabilitate pentru produsul cercetat în condiții normale de temperatură reală (25°C±2°C) și umiditate relativă (60%±5).

## Concluzii

Cele 3 serii pilot industriale de **unguent «Izofural»**, fabricate în anul 2010, ambalate în tuburile de aluminiu, depozitate timp de 24 luni în condiții normale de temperatură ( $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) și umiditate relativă ( $60\%\pm 5$ ), au corespuns calitativ și cantitativ condițiilor prevăzute.

În urma studiilor de stabilitate efectuate în condiții normale pe durată de 24 luni asupra celor 3 serii pilot industriale, ambalate în tuburile de aluminiu, nu s-au observat schimbări semnificative la nici unul dintre parametri verificați, pe întreaga perioadă de testare.

Având în vedere concluziile studiului de stabilitate prezentat considerăm că se poate asuma un termen de valabilitate de 2 ani pentru produsul **unguent «Izofural»**.

## Bibliografie

1. Carstensen T. Jeans//Stabilitatea medicamentelor. – Medison. – Wisconsin, 2001.
2. Farmacopeea română, ed. X - a. Editura Medicală, București, 2000.
3. Farmacopea Europeană, ed. 3RD, 2001
4. Liviu Roman, Marius Bojița, Robert Săndulescu. Validarea metodelor de analiza în control. – București: Editura medicală, 1998.

## STUDIUL DISPONIBILITĂȚII FARMACEUTICE A UNGUENTULUI COMBINAT CU IZOHIDRAFURAL ȘI METILURACIL

<sup>2</sup> Livia Uncu, <sup>1</sup> Elena Bobrov, <sup>1</sup> Andre Uncu i, <sup>1</sup> Iurie Tihon

<sup>1</sup>Catedra Chimie Farmaceutică și Toxicologică, USMF „N. Testemițanu”

<sup>2</sup>Laboratorul Analiză, standardizare și controlul medicamentelor al CȘDM

## Summary

### *Study of the pharmaceutical availability of the ointment containing izohydrofural and methyluracil*

It was researched the active substances izohydrofural and methyluracil in different auxiliary substances with the aim to elaborate an ointment. It was elaborated and studied four formulations of ointment with izohydrofural and methyluracil, and it was researched it's pharmaceutical availability.

## Rezumat

S-a studiat comportamentul principiilor active izohidrafural și metiluracil în diferiți excipienți, de natură diferită cu scopul preparării unguentului combinat. Au fost elaborate și cercetate patru compoziții de unguent cu conținut de izohidrafural și metiluracil și studiată disponibilitatea farmaceutică a acestei forme farmaceutice.

## Actualitatea

În patologia umană infecțiile septico-purulente, provocate de diverse microorganisme patogene gram-negative, cât și gram-pozitive, ocupă un loc aparte. Ele se deosebesc prin incidența înaltă și consecințe grave, datorita achiziționării rezistenței agenților cauzali față de antibiotice utilizate pe larg în practica medicală. De asemenea, tratamentul local al plăgilor purulente trebuie să fie complex, fiind necesar utilizarea mai multor preparate: antimicrobiene, regenerante, antiinflamatoare și analgezice [1, 2].

Anume din aceste considerente este foarte actuală elaborarea unei forme farmaceutice de uz extern - unguent combinat cu conținut de izohidrafural și metiluracil, care ar combina acțiunea antibacteriană a izohidrafuralului și acțiunile regenerante și antiinflamatoare ale metiluracilului.