

## 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.

Acest unguent se propune pentru tratarea bolilor dermatologice, chirurgicale, în obstetrică și ginecologie, oftalmologie, datorită eficacității înalte, comodității aplicării, precum și datorită unei biodisponibilități acceptabile a principiilor active [3, 4].

### **Obiectivele**

Obiectivele acestei lucrări au fost de a studia disponibilitatea farmaceutică a unguentului combinat cu conținut de izohidrafural și metiluracil.

### **Materiale și metode**

Substanțele active și excipienții folosiți au fost: izohidrafural, metiluracil, polietilenglicol, vaselină, alcool cetostearic, propilenglicol, glicerină, tween 80, laurilsulfat de sodiu.

Pentru cercetarea disponibilității farmaceutice s-a utilizat dispozitivul pentru determinarea vitezei de cedare a principiului activ prin metoda de dializă – aparatul II (cu palete) conform USP, UV-VIS spectrophotometer Agilent-8453, membrană milipore 0,22  $\mu\text{m}$ , dimetilformamida ca mediu de dizolvare.

### **Rezultate**

În alegerea formulei optimale pentru unguente s-a luat drept criterii de bază cedarea maximă a principiilor active, constanta vitezei de dizolvare și a timpului de înjumătățire pentru izohidrafural și metiluracil în cele patru compoziții preparate.

Disponibilitatea farmaceutică a principiilor active din unguente a fost determinată, folosind metoda de dializă prin membrană. Condițiile metodei: s-a utilizat aparatul II (cu palete) conform USP, viteza de rotație a paletelor – 100 rotații/min, volumul – 500 ml, temperatura  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ . Ca mediu de dializă s-a folosit dimetilformamida.

*Tehnica de lucru:* pe 4 tuburi de dializă se aplică membrana milipore pe una din deschideri și se fixează. Se introduce în fiecare câte 0,5 g de unguent, cu grijă spre a fi evitate golurile de aer. Se fixează vasele de difuzie pe un stativ cu ajutorul clemelor de fixare. Tuburile cu membrana la capăt se introduc în capsula de sticlă în care se adaugă 50 ml dimetilformamidă, coborîndu-le cu 1 cm sub nivelul lichidului.

La intervale de 15 minute timp de 90 minute se iau probe a câte 2 ml pentru izohidrafural și 0,5 ml pentru metiluracil din fiecare capsulă. Probele de izohidrafural se plasează în vase cotate de 5 ml, care se aduc pînă la cotă cu dimetilformamidă. Probele de metiluracil se plasează în vase cotate de 25 ml și se aduc la cotă cu dimetilformamidă. Se măsoară absorbanta soluțiilor obținute la spectrofotometru în cuve cu grosimea 1 cm, la lungimile de undă 373 nm pentru izohidrafural și 267 nm pentru metiluracil. În calitate de soluție de referință a servit dimetilformamida.

*Prepararea soluției standard de izohidrafural:* 0,005 g izohidrafural se dizolvă în dimetilformamidă într-un balon cotat de 50 ml, se aduce la cotă cu același solvent (soluția A). 2,5 ml soluție A se plasează în balon cotat de 50 ml și se aduce la cotă cu același solvent (soluția B). Soluția se folosește proaspăt pregătită.

*Prepararea soluției standard de metiluracil:* 0,025 g metiluracil se dizolvă în dimetilformamidă într-un balon cotat de 50 ml, se aduce la cotă cu același solvent (soluția A). 0,5 ml soluție A se plasează în balon cotat de 50 ml și se aduce la cotă cu același solvent (soluția B). Soluția se folosește proaspăt pregătită.

Graficele dependenței concentrației izohidrafuralului și metiluracilului în dializat în funcția de timpul dizolvării sunt reprezentate mai jos (fig. 1, 2).

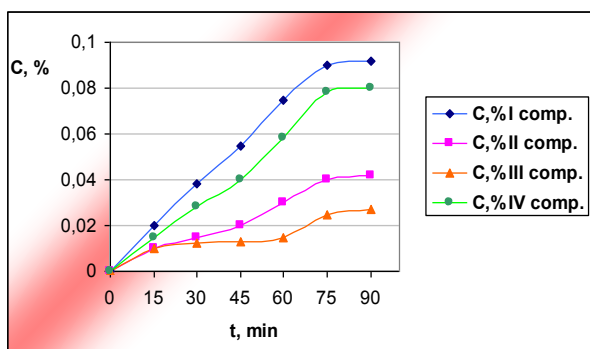


Figura 1. Graficul dependenței concentrațiilor izohidrafuralului în dializat în funcția de timpul dizolvării

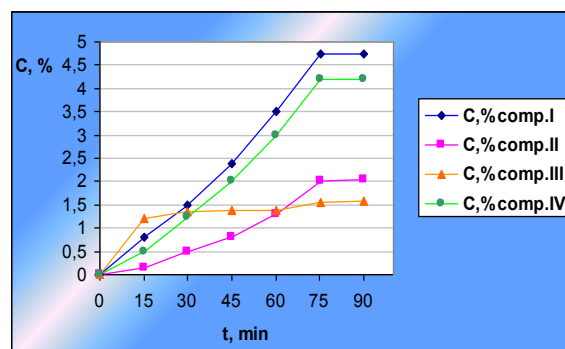


Figura 2. Graficul dependenței concentrațiilor izohidrafuralului în dializat în funcția de timpul dizolvării

După cum se observă din rezultatele obținute, cedarea maximă are loc din compoziția cu conținut de PEG (formula nr.1).

S-a determinat constanta vitezei de dizolvare pentru toate compozițiile studiate. S-a utilizat formula:

$$K = \frac{2,303}{T} \lg \frac{C_0}{C_0 - C_t}$$

în care:  $C_0$  – cantitatea inițială de substanță în probă, %

$C_t$  – cantitatea de substanță după perioadă de timp „T”, %

T – perioada de timp

Cea mai mare valoare a constantei de viteza a dizolvării o are unguentul cu conținut de PEG (formula nr.1): pentru izohidrafural  $K_d=0,0180 \text{ min}^{-1}$  și pentru metiluracil  $K_d=0,0164 \text{ min}^{-1}$  (tabelul 1, 2).

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 sânge la administrarea repetată a acestuia.

S-a determinat timpul de înjumătățire a substanțelor active pentru toate compozițiile studiate. S-a utilizat formula:

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

în care:  $T_{1/2}$  – timpul de înjumătățire a substanțelor active

K – constanta vitezei de dizolvare

Cea mai mică valoare a timpului de înjumătățire o are unguentul cu conținut de PEG (formula nr.1): 38,5 minute pentru izohidrafural și 42,2 minute pentru metiluracil (tabelul 1, 2).

Tabelul 1

**Valorile constantei vitezei de dizolvare și a timpului de înjumătățire a Izohidrafuralului din 4 compoziții de unguente**

Denumirea	$K, \text{min}^{-1}$	$T_{1/2} \text{ min}$
Compoziția Nr. 1	$1,80 \cdot 10^{-2}$	38,5
Compoziția Nr. 2	$5,27 \cdot 10^{-3}$	131,5
Compoziția Nr. 3	$4,00 \cdot 10^{-3}$	159,7
Compoziția Nr. 4	$1,20 \cdot 10^{-2}$	57,7

**Valorile constantei vitezei de dizolvare și a timpului de înjumătățire  
a Metiluracilului din 4 compoziții de unguente**

<i>Denumirea</i>	$K, \text{min}^{-1}$	$T_{1/2}$
Compoziția Nr. 1	$1,64 \cdot 10^{-2}$	42,2
Compoziția Nr. 2	$3,53 \cdot 10^{-3}$	196,3
Compoziția Nr. 3	$8,43 \cdot 10^{-3}$	82,2
Compoziția Nr. 4	$1,37 \cdot 10^{-2}$	50,6

### Discuții

Dintre metodele de determinare a disponibilității substanțelor medicamentoase testele *in vitro* au avantajul ușurinței de determinare și a reproductibilității, permițând mai ales studiul unor factori, ce pot influența procesele fizico-chimice în absența variabilelor fiziologice. Aceste teste sunt utile, când există corelația dintre datele *in vivo* și *in vitro*.

Pentru cercetarea unguentului combinat, în primul rând s-a elaborat formula optimală și tehnologia de preparare pentru această formă farmaceutică. S-au utilizat diferiți excipienți, obținându-se patru modele de unguente combinate. În fiecare din ele conținutul izohidrafuralului fiind de 0,1 g și a metiluracilului de 5,0 g.

Astfel, rezultatele studiului au arătat, că unguentul combinat cu cea mai mare cedare a substanțelor active și cu valori optime ale parametrilor de calitate au fost cele preparate pe bază de PEG. Ele au prezentat interes datorită formulei și tehnologiei de fabricație simple, precum și din punct de vedere terapeutic. Anume pentru această compoziție s-a elaborat tehnologia optimală de preparare.

### Concluzii

În urma studiului efectuat rezultă că o disponibilitate bună manifestă unguentul cu compoziția nr.1 preparat pe PEG 400, alcool stearinic, glicerină, lauril sulfat de sodiu, apă purificată.

### Bibliografie

1. Diug Eugen, Guranda Diana, Biofarmacie și farmacocinetică, ed. "Universul", Chișinău, 2009, 143 p.
2. Lazăr M., Lazăr Doina. Controlul medicamentelor. Litografia, Iași – 1980;
3. Leucuță S.E. Tehnologia formelor farmaceutice. Ed.Dacia, Cluj-Napoca- 1995.
4. Uncu L. Ciobanu N., Ciobanu C., Prisacari V., Vislouh O. Tehnologia și determinarea disponibilității farmaceutice pentru unguentele cu Izohidrafural. Analele științifice ale USMF „N.Testemițanu”, vol. I, Probleme medico-biologice și farmaceutice. Chișinău, 2008, p. 273-279.

**NOI COMBINAȚII COORDINATIVE ALE Pd(II)  
CU S-METILTIOSEMICARBAZONELE ALDEHIDEI SALICILICE SUBSTITUITE**

**Elena Jora**

Catedra Chimie Generală, USMF „N. Testemițanu”

### Summary

*New coordination compounds of the Pd(II) with  
alkylated salicylaldehyde thiosemicarbazones*

Two new complex of Pd(II) with S-alkylated substituted salicylaldehyde thiosemicarbazones, have been synthesized. The substituents (5-Cl and 5-Br) do not change the molar ratio Pd:L = 1:1 and composition of the final products.