

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 α_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

este o tehnică de analiză simplă, rapidă și relativ ieftină, iar numărul impunător de lucrări de specialitate din ultimii ani demonstrează interesul cercetătorilor față de această metodă.

Materiale și metode

A fost cercetată substanța Metiferon *en gross* (trei serii de produs). Pentru elaborarea metodei spectrofotometrice de analiză a fost utilizat spectrofotometrul Agilent Technologies 95-00.

Rezultate

Spectrofotometria de absorbție în ultraviolet (UV) s-a utilizat pentru identificarea Metiferonului substanță.

Au fost determinate spectrele UV a soluțiilor apoase în regiunea 190-320 nm. Spectrul obținut este arătat în figura 1.

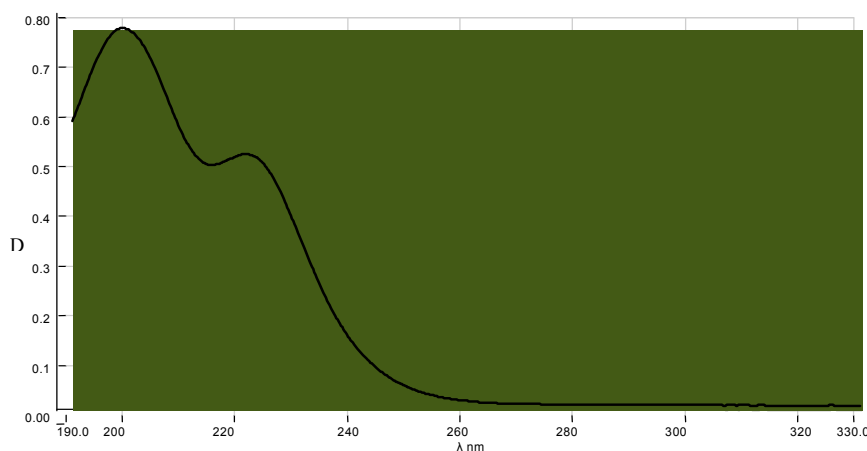


Figura 1. Spectrul UV de absorbție al soluției apoase Metiferon 20 µg/ml

S-a examinat posibilitatea folosirii acestei metode specifice pentru dozarea Metiferonului în substanță.

Soluția etalon a fost preparată din Metiferon recristalizat consecutiv din apă bidistilată. A fost obținut Metiferon cu puritate 99,87%, prezentându-se după uscare ca și o masă cristalină aciculară, cu punctul de topire de 140,6°C. Puritya s-a stabilit prin cromatografie de lichide de înaltă presiune.

Soluția etalon s-a preparat cu concentrația 20 µg/ml în apă bidistilată.

Tehnica de preparare: 0,1 g **Dimetilfosfit- S-metilzotiuroniu** (Metiferon substanță standard) se trec într-un balon cotat cu capacitatea de 100 ml, se dizolvă în 50 ml apă purificată, se completează volumul soluției cu același solvent până la cotă și se omogenizează. 1 ml soluție obținută se trec într-un balon cotat cu capacitatea de 50 ml, se completează volumul soluției până la cotă cu apă purificată și se omogenizează.

S-a obținut spectrul în domeniul 190-300 nm, referință fiind apa bidistilată. Pe spectru se observă două maxime de absorbție, în regiunea 197-203 nm și 219-221 nm. Reieșind din faptul, că la 200 nm absorb lumina mai multe substanțe, inclusiv și impuritățile, a fost aleasă în calitate de lungime de undă analitică $\lambda=221\text{nm}$.

Pentru stabilirea intervalului de concentrații în care se respectă legea absorbantei s-a construit diagrama de etalonare. Pentru aceasta într-un balon cotat de 50 ml s-a preparat soluția etalon de bază din 0,0500 ± 0,0001g Metiferon de două ori recristalizat și apă bidistilată până la cotă. Soluțiile etalon de lucru s-au preparat prin diluarea soluției de bază într-o regresie pătratică. Sau obținut astfel 6 soluții cu concentrațiile de 1,4931; 3,031; 6,185; 12,410; 25,041; 50,107 µg/ml. S-au obținut spectrele de absorbție ale acestor soluții. S-a urmărit variația lungimii de undă la absorbanta maximă și valoarea maximelor de absorbantă (figura 2).

În urma determinărilor s-a constatat limita de detecție 0,3700 ± 0,02 µg/ml; eroarea relativă a determinărilor variază de la ±0,31% la concentrații 40 µg/ml, până la ±3% la concentrația 1,5625 µg/ml. Sensibilitatea metodei este de 0,3 µg/ml, iar domeniul de liniaritate este cuprins între concentrațiile de 3 și 50 µg/ml. Absorbanta specifică molară la 20°C este de $A_{\text{cm}}^{\%} = 250$ [ua./cm].

În baza cercetărilor efectuate a fost elaborată tehnica de dozare spectrofotometrică a Metiferonului : 0,05g (masă exactă) Metiferon se plasează într-un balon cotat de 50 ml, se adaugă 20 ml apă purificată și se încălzește pe baia de apă până la solubilizarea completă a

substanței, apoi se aduce până la cotă cu același solvent (soluția A). 1ml soluție A se diluează cu apă purificată într-un balon cotat de 50 ml (soluția B).

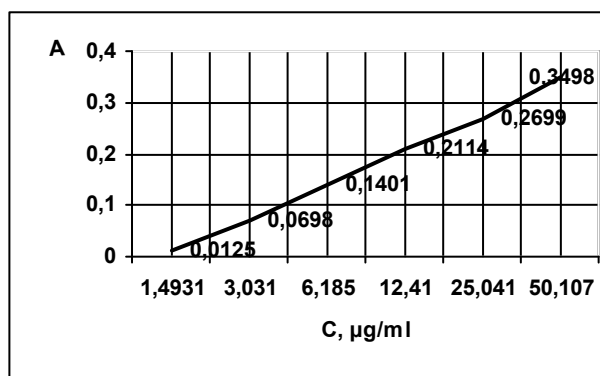


Figura 2. Curba de etalonare a soluției apoase de Metiferon

Se citește absorbanta soluției B la spectrofotometru, la lungimea de undă 221 nm, în cuva cu grosimea stratului 10 mm, utilizând în calitate de soluție de compensare apa purificată. Paralel se citește absorbanta soluției etalon cu concentrația 20 μg/ml în apă bidistilată.

Conținutul Metiferonului în substanță s-a calculat conform formulei:

$$X = \frac{A_x \cdot m_o \cdot 1 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 100}{A_o \cdot m_x \cdot 50} = \frac{A_x \cdot m_o \cdot 50}{A_o \cdot m_x},$$

În care:

A_x – absorbanta soluției probă de analizat;

A_o – absorbanta soluției etalon de Metiferon;

m_o – masa probei de Metiferon utilizată la prepararea soluției etalon, g;

m_x – masa probei de analizat, g;

Conținutul de **Dimetilfosfit- S-metilzotiuroniu** (Metiferon) în preparat trebuie să fie cel puțin 99,0 % și cel mult 101,0 %.

S-a determinat selectivitatea metodei de dozare prin analiza unei probe martor. La lungimea de undă de 221 nm corespunzătoare determinării **Dimetilfosfit- S-metilzotiuronului**, proba martor a condus la o valoare a absorbantei de 0,001.

Precizia metodei de dozare se apreciază prin coordonarea rezultatelor mai multor serii de determinări repetate, efectuate pe aceeași probă sau pe mai multe eșantioane prelevate dintr-o probă mică omogenă. Din punct de vedere cantitativ, precizia se exprimă în general prin abaterea standard și abaterea relativă standard.

În cazul metodei de dozare a **Dimetilfosfit- S-metilzotiuroniu** s-au analizat trei probe independente, pentru fiecare din acestea efectuându-se câte cinci determinări conform metodei descrise la dozare. S-a determinat valoarea medie globală – 99,97%; abaterea relativă globală este 0,036%; abaterea relativă standard (RSD) este 0,06%. Condiția de admisibilitate prevede, că o metodă poate să fie considerată reproductivă dacă $RSD \leq 2$. După cum se observă, această condiție este îndeplinită, așa dar metoda este precisă (tabelul 1).

Concluzii

1. S-au stabilit condițiile optime de identificare și dozare a Metiferonului prin metoda spectrofotometrică. Metoda este exactă și reproductibilă, erorile fiind în limitele admise de exigențele controlului medicamentelor pentru substanța activă.
2. Metoda spectrofotometrică elaborată este inclusă în proiectul DAN pentru Metiferon *en gross* la compartimentele „identificare” și „dozare”.

**Evaluarea statistică a rezultatelor dozării
Dimetilfosfit- S-metilzotiuronului în substanță**

Seria	X%	\bar{X}	T	S	S ²	S _x	ε_a	$\Delta_x, \%$
0100	99,99 99,98 99,95 100,01 99,96	99,98	2,78	0,024	0,00058	0,011	0,03	0,040
0200	99,89 99,91 99,90 100,02 100,03	99,95	2,78	0,069	0,00475	0,031	0,090	0,092
0300	99,97 100,05 100,04 99,91 99,87	99,97	2,78	0,035	0,00125	0,016	0,044	0,040 Media 0,06

Bibliografie

1. **Balaescu C.**, Metode spectrofotometrice aplicate în controlul medicamentelor, *Editura medicală, București, 1996*;
2. **Farmacopeea Română**, Ed. a X-a, *Editura medicală, București, 2000*;
3. **Farmacopeea Europeană**, Ed. a IV-a, 2002.
4. **L. Uncu, V. Valica, V. Ghicavii**, Elaborarea metodei spectrofotometrice de dozare pentru difetur și profetur, *Anale științifice a USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, 2001*.

**UTILIZAREA CROMATOGRAFIEI PE STRAT SUBȚIRE ÎN ANALIZA
METIFERONULUI**

²Iurie Tihon, ¹Livia Uncu, ¹Vladimir Valica, ³Victor Ghicavii, ¹Olga Suvorchina.

¹Centrul Științific în domeniul Medicamentului, LASCM

²Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică,

³Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică

Summary

The use of the thin layer chromatography in analysis of metiferon

The thin layer chromatography method for identification and specifically impurities determination in substance Metiferon was elaborated. The chromatographic separation was realized in the solvents system isopropyl alcohol – chloroform – ammoniac concentrate (4:8:1). The elaborated method was included in MFT project of Metiferon *en gross*.

Rezumat

A fost elaborată metoda cromatografică în strat subțire de sorbent pentru identificarea și determinarea impurităților specifice în substanța Metiferon. Separarea cromatografică s-a realizat în sistemul de solvenți alcool izopropilic- cloroform- amoniac concentrat (4:8:1). Metoda elaborată a fost inclusă în proiectul MFT pentru Metiferon *en gross*.