

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

Seria	X%	$\bar{X}$	T	S	S <sup>2</sup>	S <sub>x</sub>	$\epsilon_a$	$\Delta_x, \%$
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**

<sup>2</sup>Iurie Tihon, <sup>1</sup>Livia Uncu, <sup>1</sup>Vladimir Valica, <sup>3</sup>Victor Ghicavii, <sup>1</sup>Olga Suvorchina.

<sup>1</sup>Centrul Științific în domeniul Medicamentului, LASCM

<sup>2</sup>Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică,

<sup>3</sup>Catedra 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*.

## Introducere

Bazată pe folosirea proceselor de adsorbție și repartiție în condiții dinamice, metoda cromatografică posedă o eficiență înaltă la separarea amestecurilor de substanțe medicamentoase cu o structură și proprietăți apropiate, la identificarea lor și determinarea cantitativă. De aceea această metodă este folosită pe larg în analiza farmaceutică. Cromatografia pe strat subțire (CSS), cea mai răspândită metodă planară, este o metodă sensibilă, realizată pe un strat fin de fază staționară. Selectarea solventului sau a amestecului de solvenți pentru dezvoltare este o etapă de importanță majoră în elaborarea tehnicii de cromatografiere și este în corelare directă cu proprietățile fizico-chimice ale substanței analizate.

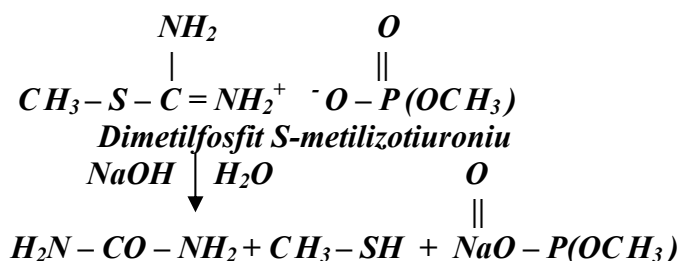
Metiferonul este o substanță nouă din grupul derivaților izotioureici cu conținut de fosfor, cu proprietăți vasoconstrictoare, posedă un efect antihipotensiv, marcat în condiții obișnuite și activitate antihipotensivă înaltă pe fundalul de acțiune al  $\alpha_1$  – adrenoblocantelor. Spre deosebire de simpatomimetice nu stimulează sistemul simpatic, nu provoacă tahicardie, nu modifică echilibrul acido-bazic și electrolitic, nu cauzează hipotensiune secundară, are acțiune calmantă, reduce temperatura corporală și necesarul de oxigen de către organism. Utilizarea lui este rațională pentru prevenirea scăderii presiunii arteriale, dereglărilor hemodinamicii sistemice, echilibrului acido-bazic și regimului de oxigenare a organismului, pentru acordarea asistenței de urgență în hipotensiunea arterială acută de geneză diversă.

## Materiale și metode

S-a utilizat substanța activă Dimetilfosfit- S-metilzotiuroniu, uree și tiouree, acceptate spre utilizare în scop medicinal. Reactivi și solvenți preparați în corespundere cu prevederile Farmacopeei Române, ed. X; plăci cromatografice Silicagel GF<sub>254</sub> și Silufol UV-254.

## Rezultate

În calitate de impurități specifice în Dimetilfosfit- S-metilzotiuroniu este posibilă prezența ureei și mercaptanilor (produse de degradare) și tioureei (produs inițial de sinteză), fapt confirmat și prin cercetările ulterioare:



Separarea cromatografică a Metiferonului și a impurităților posibile se efectuează pe un amestec model, care constă din soluție apoasă 10% Metiferon și soluții 0,1% uree și tiouree. În procesul elaborării metodei au fost cercetate sisteme de dezvoltare cu caracter acid, neutru și bazic. La folosirea sistemelor acide mobilitatea substanței de bază era mică, spoturile erau slab pronunțate. În mediu neutru de asemenea apăreau spoturi slab conturate. În sistemele de dezvoltare cu caracter bazic au fost obținute valori ridicate ale Rf-ului atât ale substanței de bază, cât și a impurităților posibile. (tabelul 1.)

Pentru lucru a fost aleasă sistema de solvenți alcool izopropilic-cloroform- soluție concentrată de amoniac în raporturile 4:8:1. Cromatograma a fost privită în lumină UV cu lungimea de undă 254 nm, apoi s-a pulverizat cu soluția de p-dimetil-aminobenzaldehidă. Această sistemă de solvenți a fost inclusă în proiectul MFT pentru “Metiferon” și “Soluție Metiferon 10% pentru injecții”.

*Prepararea soluției 10% Metiferon:* 1g de substanță (masă exactă) se dizolvă în 10 ml apă purificată.

*Prepararea soluției 0,1% tiouree:* 0,05g tiouree (masă exactă) se plasează în balon cotate de 50 ml, se dizolvă și se aduce până la cotă cu apă purificată.

## Rezultatele cromatografiei în strat subțire în diferite sisteme de dezvoltare

Nr.	Sistema de dezvoltare	Rf uree	Rf subst. de bază	Rftio-uree	Adnotare
1.	Alcool etilic 96%	0,27	0,45	0,70	spoturi împrăștiate
2.	Alcool etilic-apă purificată (1:1)	0,44	0,25	0,49	spoturi împrăștiate
3.	Amoniac-cloroform-propanol (1:6:4)	0,20	0,51	0,48	valori apropiate ale Rf
4.	Amoniac-cloroform-propanol-2 (3:1:6)	0,30	0,60	0,49	valori apropiate ale Rf
5.	Amoniac-cloroform-propanol-2 (5:1:2)	0,49	0,52	0,86	valori apropiate ale Rf
6.	<b>Amoniac conc. – alcool izopropilic-cloroform- - (1:4:8)</b>	<b>0,2</b>	<b>0,75</b>	<b>0,35</b>	<b>Spoturi bine conturate</b>
7.	Amoniac-metilenclorură-propanol-2 (1:8:4)	0,52	0,09	0,62	Mobilitate redusă pentru substanță
8.	Amoniac-metilenclorură-propanol-2 (3:1:2)	0,08	0,10	0,56	Mobilitate redusă pentru substanță
9.	Alcool etilic-acetonă (1:1)	0,31	0,47	0,74	spoturi împrăștiate
10.	Trietilamină-cloroform-propanol-2 (3:1:2)	0,43	0,87	0,17	spoturi împrăștiate

*Prepararea soluției 0,1% uree:* 0,05g uree (masă exactă) se plasează în balon cotat de 5ml, se dizolvă și se aduce până la cotă cu apă purificată.

*Prepararea amestecului model:* 2,5g Metiferon, câte 0,025g uree și tiouree se plasează în balon cotat de 25 ml, se dizolvă și se aduce până la cotă cu apă purificată.

*Prepararea soluției p-dimetilaminobenzaldehidă:* 0,5g p-dimetilaminobenzaldehidă se dizolvă în 5 ml acid clorhidric diluat și se amestecă cu 20 ml izopropanol. Soluția se folosește proaspăt preparată.

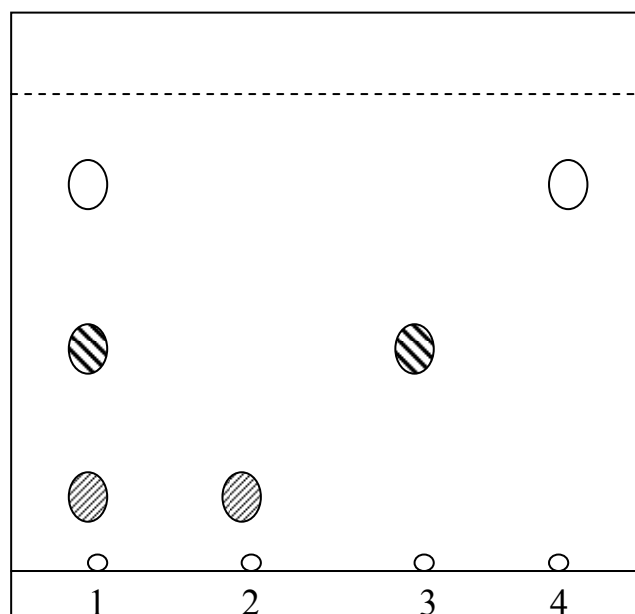
Pentru aprecierea semicantitativă a conținutului de impurități, cromatografierea a fost petrecută în prezența martorilor. Tehnica de lucru elaborată dă posibilitatea de a determina ureia în limitele 0,05-1% și tiouree în limite 0,2-1%.

*Tehnica de lucru:* Pe linia de start a plăcii cromatografice "Silufol UV 254" sau Silicagel GF<sub>254</sub> se aplică cu microseringa câte 0,005 ml amestec model, soluții 0,1% tiouree și uree și soluție Metiferon 10%. Placa se usucă la aer și se dezvoltă în sistemul de solvenți alcool izopropilic-cloroform - soluție concentrată de amoniac (4:8:1). După ce frontul de solvenți migrează circa 10cm de la linia de start, cromatograma se scoate, se usucă la aer 15 min și se examinează la lumina UV la lungimea de undă 254 nm. Pe cromatogramă trebuie să fie două spoturi, corespunzătoare Metiferonului substanță și Metiferonului din amestecul model.

Pentru a ne convinge de lipsa impurităților, placa se revelează cu soluție p-dimetiaminobenzaldehidă și se încălzește timp de 15 minute la 60<sup>0</sup>. Spoturile de uree și tiouree se colorează în galben. Rezultatele obținute sunt prezentate în cromatograma din figura 1.

*Controlul utilității sistemului cromatografic.* Sistemul cromatografic se consideră util dacă îndeplinește următoarele condiții:

- la examinarea în lumină UV se observă o separare deslușită a spoturilor de difetur și tiouree;
- pe cromatogramele soluțiilor de uree și tiouree spoturile se deslușesc clar.



Notă: 1 – amestec model; 2 – soluție de uree;  
3 – soluție tiouree; 4 – soluție Metiferon

Figura 1. Cromatograma Metiferonului în prezența amestecului model, ureei și tioureei în sistemul de dezvoltare alcool izopropilic - cloroform- amoniac (4:8: 1)

### Concluzii

Metoda cromatografiei pe strat subțire permite determinarea prezenței impurităților posibile în substanța Metiferon: a ureei în limitele 0,05-1,2% și a tioureei în limite 0,2-1%. Tehnica de lucru elaborată a fost inclusă în proiectul MFT pentru Metiferon *en gross*.

### Bibliografie

1. Farmacopeea Română, Ed. a X-a, Editura medicală, București, 2000;
2. Farmacopeea Europeană, Ed. a IV-a, 2002.
3. Farmacopeea de Stat, ed. XI, V.1 și 2, 1987, 1989.
4. Lazăr M., Lazăr Doina. Controlul medicamentelor.- Litografia.-Iași.-1980.- 377 P .
5. Liviu Roman, Marius Bojiță, Robert Săndulescu. Validarea metodelor de analiză în control.- București; Editura medicală. – 1998.-587 P.

## IDENTIFICAREA METIFERONULUI PRIN METODE CHIMICE ȘI FIZICO-CHIMICE

Iurie Tihon, Livia Uncu, Vladimir Valica, Ludmila Fabian, Oxana Vislouh  
Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică

### Summary

#### The chemical and physico-chemical methods of identification of metiferon

The new chemical component from izotioureic derivative group with phosphor content is researched. The elaborated methods for identification will be included in normative analytical documents of quality of this substance.

### Rezumat

Este cercetat un nou compus chimic din grupul derivaților izotioureici cu conținut de fosfor. Metodele de identificare elaborate vor fi incluse în documentele analitice de normare a calității pentru această substanță.