

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.

## Introducere

Medicamentele au intrat cu aplomb în viața noastră cotidiană, bucurându-se de același statut ca și hainele, ziarele, alimentele, adică au devenit indispensabile. Anual pe mapamond apar circa 1200 de varietăți de compuși noi, în ciuda faptului, că șansa unei noi substanțe chimice de a fi finalizată într-un nou medicament de sinteză este de ordinul 1:8000.

Această cifră însă, este departe de a se stabiliza, se vor înregistra în deceniile următoare ascensiuni și mai spectaculoase. Numai în domeniul patologiilor cardio-vasculare, care deține topul de frunte în statistica morbidității mondiale se cunosc peste 50000 [3].

Devine primordial lărgirea spectrului tratamentului medicamentos a maladiilor cardio-vasculare, deoarece varietatea remediilor existente în prezent nu sunt scutite de diferite reacții adverse.

Derivații izotioureici sunt un grup de substanțe, ce posedă acțiune farmacologică vasoconstrictoare, hipertensivă pronunțată și de lungă durată, datorită influenței directe asupra musculaturii netede a peretelui vascular.

Din șirul compușilor izotioureici deja au fost valorificate unele substanțe. Metiferonul (Dimetilfosfit S-metilzotiuroniu) este o substanță nouă, originală din acest grup, cu acțiune vasoconstrictoare musculotropă directă.

## Materiale și metode

Pentru analiza spectrală au fost utilizate spectrofotometre UV-VIS "Perkin Elmer" Lambda-40 și Agilent Technologies 95-00. Spectrele IR au fost determinate la spectrofotometrul "FT/IR-4100TypeA". La identificarea prin metode chimice au fost utilizați reagenți și solvenți în corespundere cu cerințele Farmacopeei Europene.

## Rezultate

Determinarea identității substanțelor poate fi efectuată prin metode fizice, chimice și fizico-chimice. Reacțiile chimice, folosite în analiza farmaceutică trebuie să fie succedate de un efect analitic: căderea de precipitat sau dizolvarea acestuia, apariția colorației sau schimbarea ei, formarea compușilor cu miros specific etc.

La elaborarea reacțiilor de identificare pentru metiferon au fost luate în considerație prezența în moleculă a grupelor funcționale specifice, a anionului fosfat.

În molecula metiferonului este prezentă grupa aminică alifatică, care condiționează reacția pozitivă cu *ninhidrina*. La încălzire apare o colorație roșie-violetă. Sensibilitatea reacției este de 200 μg/ml.

*Tehnica de lucru:* 1g substanță se dizolvă în 10 ml apă purificată (*soluția A*). La 2ml *soluție A* se adaugă 1ml soluție hidroxid de sodiu 1mol/l și 2ml soluție ninhidrină.

S-a determinat, că metiferonul formează cu ionii metalelor ( $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ) compuși complecși colorați. Mai specifică s-a dovedit a fi reacția cu *ionul de cobalt în mediu bazic* - în rezultat apare o colorație verde închisă. Sensibilitatea reacției s-a dovedit a fi 100 μg/ml.

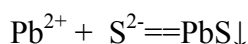
*Tehnica de lucru:* La 2 ml *soluție A* se adaugă 0,5 ml soluție hidroxid de sodiu 1mol/l, 0,5 ml soluție clorură de cobalt.

Prezența în molecula metiferonului a ionului fosfat condiționează reacția cu *molibdat de amoniu* după mineralizare - în rezultat cade un precipitat galben. Sensibilitatea reacției este de 300 μg/ml.

*Tehnica de lucru:* 1g substanță se plasează în eprubetă, se adaugă 1ml acid sulfuric concentrat și se încălzește până la fierbere. Soluția se răcește, se adaugă 10 ml apă purificată, 1 ml soluție de molibdat de amoniu.

Este cunoscut faptul, că compușii izotiuronici se descompun la interacțiune cu bazele și formează *tioli*. La tratarea metiferonului cu bază apare un miros specific de *metilmercaptan*.

*Tehnica de lucru:* 2 ml *soluție A* se încălzesc cu 1ml soluție de hidroxid de sodiu 1mol/l, se percepe miros specific; prezența metilmercaptanului se demonstrează și după reacția pozitivă la introducerea în eprubetă a unei hârtii de filtru îmbibate cu acetat de plumb (hârtia se îngălbenește).



Metiferonul interacționează cu acidul picric, formând picrați de culoare galbenă. *Tehnica de lucru:* La 3 ml soluție A se adaugă 2 ml soluție 0,5% acid picric – cade un precipitat galben.

Prezența grupării izotiuronice în molecula substanței poate fi demonstrată la interacțiunea preparatului cu *nitroprusiat de sodiu și fericianură de potasiu în mediu bazic* – în rezultat apare o colorație roșie. Sensibilitatea reacției este de 200 μg/ml.

*Tehnica de lucru:* la 1 ml soluție A se adaugă câte 1ml soluție de 10% hidroxid de sodiu, soluție nitroprusiat de sodiu și 1ml soluție fericianură de potasiu, se mai adaugă 3 ml apă purificată: apare o colorație roșie.

Metiferonul poate fi identificat și prin metode fizico-chimice. Cercetând spectrele lor UV și IR, propunem aceste metode pentru identificare.

Spectrofotometria UV este în prezent una din metodele esențiale ale analizei farmaceutice. Pentru identificarea Metiferonului au fost determinate spectrele UV a soluțiilor apoase în regiunea 190-320nm. Spectrul obținut este prezentat în figura 1:

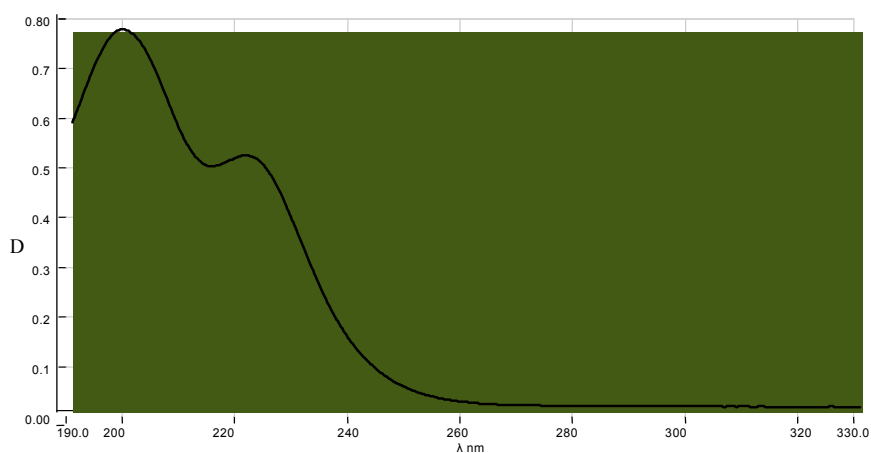


Figura 1. Spectrul UV de absorbție al soluției apoase Metiferon 20 μg/ml

Din figură se vede, că Metiferonul posedă o bandă intensă de absorbție cu maxim în regiunea 201-202 nm. Aceasta poate fi explicat prin transferuri  $\delta \rightarrow \delta^*$  și  $n \rightarrow \delta^*$  ale moleculelor din starea normală într-o stare excitată. A doua bandă de absorbție are un maxim în regiunea 221-222 nm. Minimele se observă respectiv la  $217 \pm 2$  nm.

Au fost calculate mărimile unor caracteristici optice a benzilor electronice de absorbție. Datele obținute sunt expuse în tabelul 1.

Folosind spectrul UV de absorbție a Metiferonului, precum și caracteristicile optice, putem identifica cu siguranță această substanță.

Tabelul 1

Mărimile caracteristicilor optice a benzilor electronice de absorbție

Substanța	Conc . μg/ml	$\lambda_{\text{max}}$ nm	$\gamma_{\text{I max}}$ cm <sup>-1</sup>	$A_{\text{max}}$	$\epsilon_{\text{max}}$	log $\epsilon_{\text{max}}$	$A\% / 1\text{cm}$
<b>Dimetilfosfit- S- metilizotiuroniu</b>	20	198	50505	0,741	9562	3,981	370,3
		221	45045	0,500	6457	3,810	250,0

În ultimele decenii spectroscopia IR a devenit metoda de bază în cercetările chimice și farmaceutice, cu ajutorul căreia pot fi rezolvate cu succes problemele identificării, analizei cantitative și efectuată concluzia despre structura moleculelor de substanțe.

Spectrul IR a fost determinat în regiunea  $400-4000 \text{ cm}^{-1}$  prin comprimare cu bromură de

potasiu.

Interpretarea spectrelor IR a Metiferonului s-a efectuat în baza datelor bibliografice [4, 5].

Spectrul IR al Metiferonului este redat în figura 2.

Pentru caracteristica benzilor de absorbție a fost aleasă regiunea 1700-400  $\text{cm}^{-1}$ , adică așa numita zona “amprentelor degetale”. Aici caracterul spectrului se schimbă chiar și la devieri neînsemnate în structură.

Metiferonul are o caracteristică spectrală individuală.

În regiunea 1400-1450  $\text{cm}^{-1}$  apare o absorbție puternică, cauzată de devieri de valență –  $\text{NH}_2^+$  și în regiunea 3300-3000  $\text{cm}^{-1}$  sunt devieri deformate a grupei -  $\text{NH}^-$ . La 1640-1690  $\text{cm}^{-1}$  se observă clar devieri deformate a grupelor  $\text{C} = \text{N}$  -. Prezența benzilor de absorbție la 550-580  $\text{cm}^{-1}$  este legată de vibrațiile de valență ale grupei C-S. Benzile de intensitate medie de la 2200-2300  $\text{cm}^{-1}$ , se datorează vibrațiilor de deformare a grupei - $\text{CH}_3$ . În regiunea 1000-1100  $\text{cm}^{-1}$  de asemenea apar benzi de absorbție pentru poziția de la capete a grupei  $\text{CH}_3$ .

Poziția frecvențelor caracteristice în spectrul IR al Metiferonului este redată în tabelul 2.

Rezultatele analizei spectrelor IR ale Metiferonului demonstrează structura acestei substanțe, precum și posibilitatea utilizării spectroscopiei IR pentru identificare.

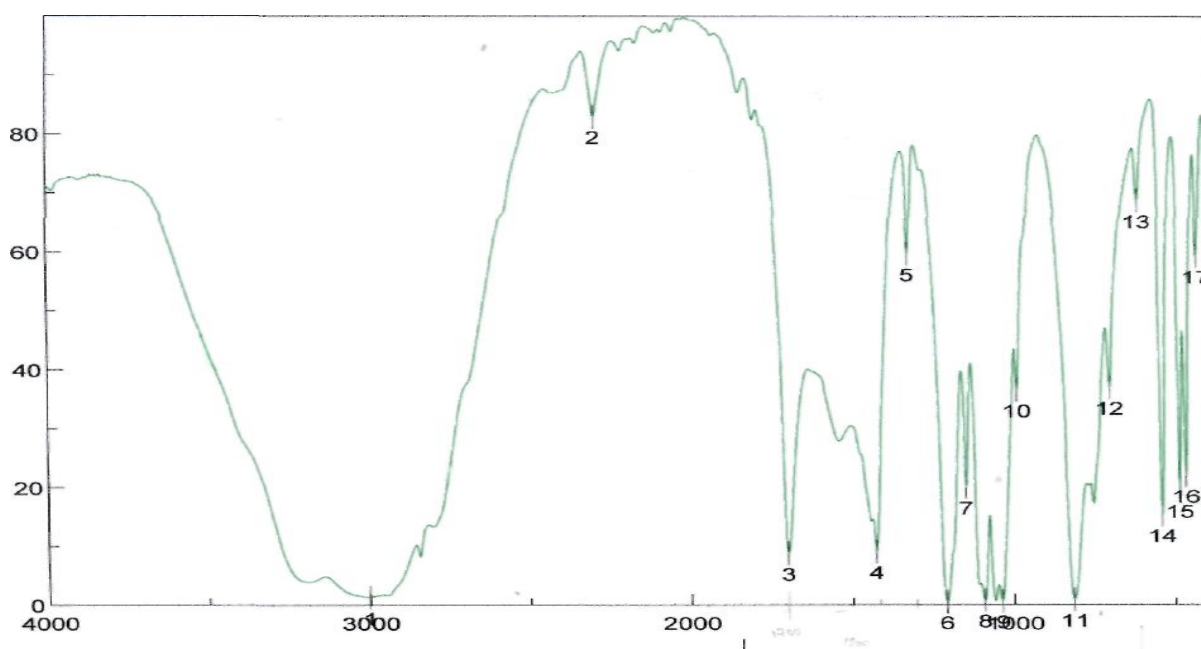


Figura 2. *Spectrul IR de absorbție al Metiferonului*

Tabelul 2

*Frecvențele caracteristice a Metiferonului în spectrul IR*

Substanța	maxime, cauzate de grupele, $\text{cm}^{-1}$			
	P=O; P-OH	$\text{NH}_2^+$ ; NH	- $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_3$	C-S, C=N
Metiferon	1150-1250; 1050;	1400-1450, 3300-3000	1000-1100; 2200-2300	550-580; 1640-1690

### Concluzii

1. A fost cercetat spectrul UV de absorbție a Metiferonului, s-a arătat specificul lui și posibilitatea folosirii pentru identificare.

2. A fost cercetat spectrul IR de absorbție a Metiferonului, evidențiind benzi de absorbție, care deosebesc Metiferonul de alte substanțe și permit folosirea lor pentru demonstrarea structurii și identificarea substanței.
3. Reacțiile chimice de identificare posedă o sensibilitate înaltă și pun în evidență grupele funcționale specifice metiferomului.

#### **Bibliografie**

1. Farmacopea Europeană, ed. 3RD, 2001.
2. Liviu Roman, Marius Bojiță, Robert Săndulescu, Validarea metodelor de analiză și control, Editura medicală, 1998,283p.
3. Simpson G., Konstantionos A., Therapeutic drug monitoring. General Correspondence, *Internal Medicine Journal*, 2004, 34:1-2 p. 72
4. Uncu L., Valica V., Cheptanaru Z. Analiza spectrală a difeturului și profeturului // Realizările farmacologiei naționale în perioada anilor 1971-2001. - Chișinău.- 2001.- P. 208-210.
5. Артемова Н.П., Бикбулатова Г.Ш., Плелинков В.В. и др. Реакции окисей 3-карена с солями изотиурония. Синтез и молекулярная структура 4-алкилтио- и 4-алкилсульфонилкаран – 3 – олов //Ж.общ.химии. – 1989. – Т.59.

### **TEHNOLOGIA ȘI ANALIZA SOLUȚIEI INJECTABILE METIFERON 10%**

<sup>1</sup>Iurie Tihon, <sup>2</sup>Nicolae Ciobanu, <sup>1</sup>Livia Uncu, <sup>1</sup>Vladimir Valica, <sup>3</sup>Victor Ghicavii

<sup>1</sup>Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică,

<sup>2</sup>Catedra Tehnologia medicamentelor

<sup>3</sup>Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică

#### **Summary**

##### **The technology and standardization of injectable solution metiferon 10%**

Metiferon (Dimetilphosphit S-metilzotiuromium) is researched with purpose to create the rational pharmaceutical form for intravenous administration (injection solution) and elaboration of NAD for this medicinal form. There was elaborated the optimal composition of injection solution, the technology of preparation and the methods of analysis.

#### **Rezumat**

Metiferonul (Dimetilphosphit S-metilzotiuromiu) este cercetat pentru crearea unei forme farmaceutice raționale pentru administrare intravenoasă (soluție injectabilă) și elaborarea DAN pentru această formă medicamentoasă. S-a elaborat compoziția optimală a soluției injectabile, tehnologia de preparare, precum și metodele de analiză ale acesteia.

#### **Introducere**

Una din preocupările majore ale medicinei moderne este punerea în valoare a unor noi substanțe chimice cu o acțiune benefică asupra organismului uman.

Derivații izotioureici au devenit ținta multor cercetări, deoarece constituie un grup de substanțe ce posedă acțiune vasoconstrictoare și hipertensivă pronunțată de lungă durată datorită influenței directe asupra musculaturii netede a peretelui vascular. Totodată a fost remarcată și acțiunea analgezică și sedativă a derivaților izotioureici.

Metiferonul (Dimetilfosfit S-metilzotiuromiu) este o substanță originală din acest grup, ce diferă după mecanismul de acțiune și după alte proprietăți de preparatele antihipertensive cunoscute și utilizate deja în practica medicală. Această substanță exercită și acțiune vasoconstrictoare musculotropă directă.

Ne-am propus drept scop elaborarea unei forme farmaceutice injectabile cu conținut de Metiferon. Exigențele sporite față de calitatea medicamentelor necesită studierea complexă a proprietăților substanțelor, elaborarea unor metode de analiză exacte, rapide și specifice.