

STUDIUL METABOLISMULUI ȘI ANALIZA CHIMICO-TOXICOLOGICĂ A METAQUALONEI

Natalia Marcova¹, Mariana Rîșcovaia¹, Tamara Cotelea¹, Efim Arama²

¹Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică USMF "N. Testemițanu"

²Catedra Biofizică, Informatică și Fiziologia omului „N. Testemițanu”

Summary

Chemico-toxicological analysis of methaqualone

We elaborated the TLC method of methaqualone identification by using four developed systems, spectrophotometric method of quantitative determination for methaqualone in tablets of 0.03g. Using the analytical methods elaborated by us over the artificial test there was extracted methaqualone from biological liquids (plasma, urine, saliva). The output of methaqualone from urine was 95.3%; Having considered the elaborated methods as specific and reproductive they are recommended for the study of methaqualone in biological liquids.

Rezumat

A fost elaborată metoda cromatografiei pe strat subțire de identificare a metaqualonei, utilizând 4 sisteme de solvenți, metoda spectrofotometrică de dozare în comprimate 0,03g, cromatografie de gaz. Aplicând metodele analitice elaborate de noi la probele biologice în „vitro” s-a efectuat extracția metaqualonei din lichidele biologice. Randamentul metaqualonei din urină-95.3%. Dat fiind faptul, că metodele folosite sunt specifice și reproductive ele se recomandă pentru studierea metaqualonei în lichidele biologice.

Actualitatea

Clorhidrat de metaqualonă - 2-metil-3-(2-tolil)-4-hinazolinon. Metaqualon- un sintetic sedativ-hipnotic agent ca depresant al sistemului nervos central, cu proprietăți similare ale barbituricelor. Utilizat ca hipnotic, are efect calmant, anticonvulsivant. Posedă acțiune antitusivă, potențiază efectele analgezice ale codeinei și barbituricelor. Mecanismul de acțiune: inhibă transmiterea de impulsuri nervoase sinaptice în sistemul nervos central, stimulează neurotransmitator inhibitorul de acid γ -aminobutiric și reduce metabolismul de serotonine, dopamine, noradrenalină. În efectul hipnotic nu este inferior barbituricelor. Somnul intervine în termen de 15-30 minute de la ingerare și durează 6-8 ore. Se administrează în tulburări de somn de diferite etiologii, inclusiv insomnie asociate cu dureri acute și cronice. Dar din cauza toxicității sale și capacitatea de a determina dependență fizică și psihologică cu privire la droguri nu este în prezent utilizat în medicină ca un remediu. de droguri este inclus în lista I ca un medicament psihotrop. Este utilizat în rândul tinerilor ca un narcotic. Ilegal se importă din Columbia. Intoxicații cu Metaqualon sunt mai frecvente în Europa, în cazul în care utilizarea unui Mandrax, combinație de droguri pentru somn (250 mg metaqualone și 25 mg difenhidramină). Privind datele concentrațiilor otrăvirii cu metaqualonă observăm că se dezvoltă toxicitate severă la concentrații mai mari de 8 $\mu\text{g} / \text{ml}$ [1,2,3].

Obiectivele

Definirea metodelor de identificare a metaqualonei prin metoda cromatografiei în strat subțire și cromatografiei lichide de performanță înaltă, spectrofotometriei în UV, determinarea condițiilor de izolare și extracție a metaqualonei din material biologic, determinarea calitativă după extragerea metaqualonei din lichidele biologice.

Materiale și metode

În cadrul cercetărilor s-a folosit metaqualon comprimate 300 mg. A fost utilizată plasma sanguină, saliva și urina ca lichide biologice. Au fost aplicate metode chimice de analiză, rezultatele au fost prelucrate după criteriul student. Ca reagenți s-au utilizat în investigațiile

experimentale: clorură de N-butil, hexan-etanol, cloroform, reactivul Dragendorff etc. care au fost cu gradul de puritate “pur pentru analiză și “chimic pur”.

Metoda chimică de identificare a metaqualonei se apreciază prin reactivii de precipitare: reactivul Dragendorff, ce formează un precipitat brun, vapori de iod. Cromatografia pe strat subțire se distinge prin avantaje remarcabile în ceea ce privește raporturile numărul de analize / masă și volumul aparatului folosit, numărul de analize / timp de răspuns sau numărul de analize / cost de amortizare a investigațiilor. Separarea substanțelor din proba analizată prin metoda CSS, se realizează prin reacția diferită a componentilor acesteia, în urma unor procese fizico-chimice, care se desfășoară la suprafața fazei staționare (solide), prin trecerea continuă a unei faze mobile (lichide), care poartă compușii respectivi. Fiecare component diferă, în comportarea sa față de granulele sorbentului fazei staționare și astfel, este reținut mai mult sau mai puțin la suprafața acestora, separându-se de ceilalți componenți, prezenți în amestecul inițial [1,2,3].

În prezenta lucrare am aplicat metoda cromatografiei pe strat subțire pe plăci standarde de silicagel G. În rezultatul cercetărilor preventive, pentru identificare se propun următoarele sisteme de solvenți: metanol - soluție de amoniac 25% (1:5); cicloferon-toluen-dietilamină(75:15:10);cloroform-metanol (9:1);cloroform - acetona (4:1) pentru care s-a determinat valoarea Rf egală cu 0,70, 0.37, 0.80, 0.63. În calitate de relevant s-a utilizat reactivul Dragendorff, vapori de iod [4].

Prin urmare 0.0016 g metaqualon (cântărit cu precizie) este plasat într-un balon volumetric, cu o capacitate de 20 ml, se dizolvă în soluție 0.1 M de acid clorhidric și se diluează până la cotă. 1 ml de soluție preparată a fost plasat într-un balon cu o capacitate de 50 ml și se diluează 0,1 M HCl până la cotă, se amestecă. La linia de start se depun 2 ml cu microsiringă după ce placa este plasată sub un unghi în la o camera speciala, cu un amestec de solvenți (sisteme adecvate). Când frontul de solvenți parcurge 2/3 din lungimea totală a plăcii cromatografice, ultima se scoate din vas, se usucă la aer și se prelucrează cu reactivul Dragendorff sau cu vapori de iod, spoturile de metaqualone se colorează în galben – cafeniu. Se determină valorile Rf.

Cromatografia de lichide de înaltă performanță în prezent este cea mai populară metodă de analiză instrumentală în laboratoare de analiză și control în domeniul farmaceutic. Identificarea medicamentelor se face după timpul de retenție a fiecărui component. Dozarea se efectuează după aria picului, care este proporțională cu cantitatea de medicament în probă [5]. În condițiile: coloana C18 LiChrospher 100 RP-18e (125x 4, 50mm) mărimea particulelor 5 μm; rata curentului 0,6 ml/min t° 25°C; lungimea de undă 295 nm pentru identificare metaqualonei, timpul de retenție 3.03 min (fig 1).

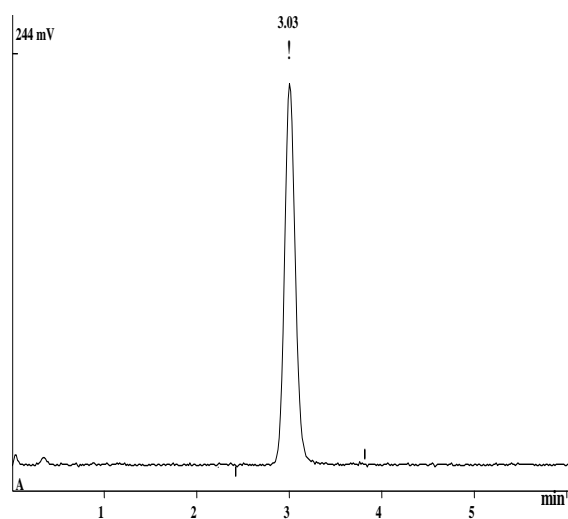


Fig.1 HPLC. Cromatograma metaqualonei

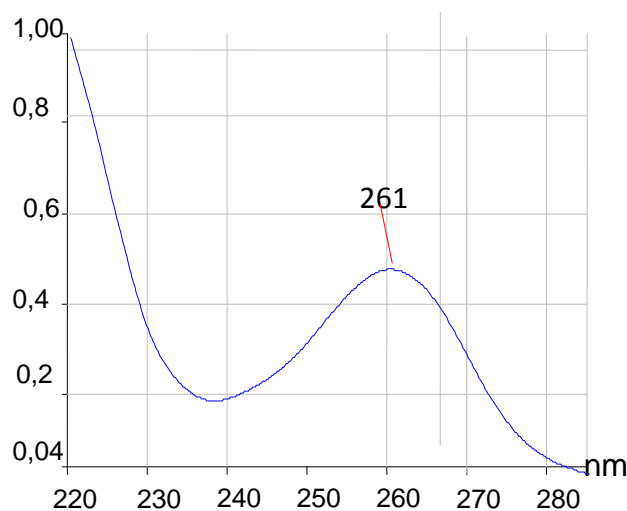


Fig.2. Metaqualon. Spectroscopie UV

Determinarea calitativă a metaqualonei prin metoda spectroscopiei UV: se dizolvă 50 mg de substanță în HCl 0,1 M, se aduce la 100 ml cu același solvent (sol.A). 1 ml din această soluție se trece în colba cotată de 100 ml și se aduce la cotă cu același solvent (sol.B). Soluția se spectrofotometrează în cuvă cu grosimea stratului 10mm la lungimea de undă 220-300 nm. Spectrul de absorbție a metaqualonei cu concentrația de 5 μg /ml este prezentat în figura 2.

Izolarea, extragerea și dozarea metaqualonei din lichidele biologice (în vitro)

Pentru extragerea metaqualonei din materialul biologic, am cercetat plasma sanguină, saliva, urina. Sa stabilit că solventul solicitat pentru extracție din mediul apos este Hexan-etanol și chloroform [7,8,9]. După extragere am aplicat metoda cromatografiei de gaze (fig.4) conform următoarelor condiții: faza gazasă-heliu, colona-cuarț capilară, sol.standart- metilstearat. S-au obținut picurile cu timpul de reținere pentru metaqualona extrasă din plasmă 6.1 min, și din salivă- 10.5 min.

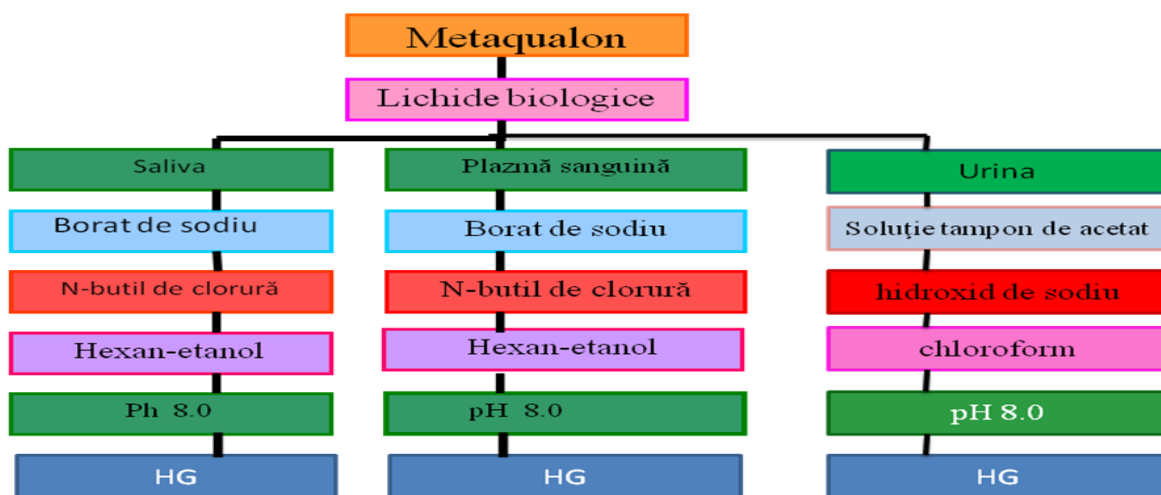


Fig.3 Schema de extracție a metaqualonei din plasma sanguină, salivă și urină.

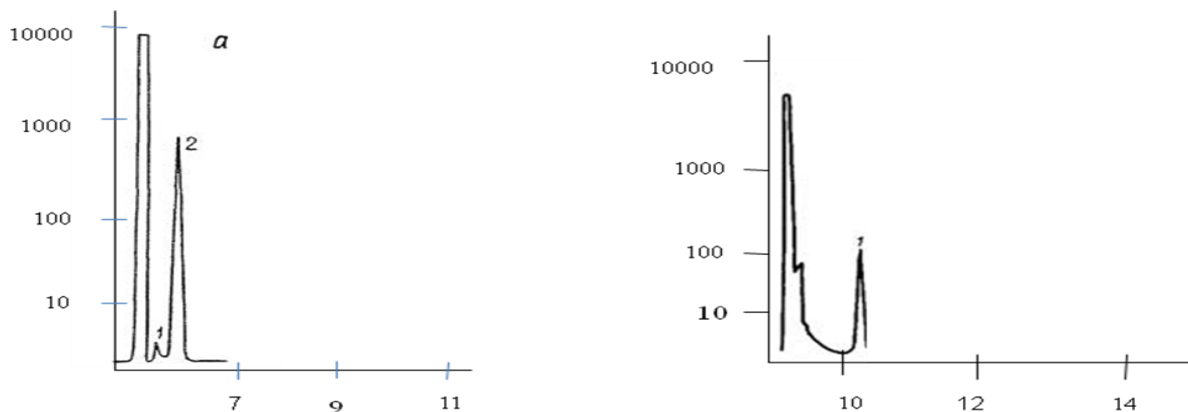


Fig.4.Cromatografia de gaze.Picul metaqualonei după extragere din plasma sanguină (a) și salivă(b)

Concluzii

Aplicând metoda spectrofotometrică s-a stabilit maximul de absorbție al carbamazepinei la lungimile de undă 227 nm. S-au stabilit condițiile de identificare prin metoda cromatografiei pe strat subțire, spectroscopiei în IR și HPLC. S-a determinat metoda de izolare și extragere a metaqualonei din lichidele biologice în urma careia pentru identificare și dozare am aplicat metoda cromatografiei de gaze cu condițiile respective.

Bibliografie

1. Ostenga J.A.. Methaqualone- A Dr. Jekyll and Mr. Hyde. *Clin. Toxicol.*6: 607-9 (1973)
2. Brown S.S. and S. Goenechea. Methaqualone: Metabolic, kinetic, and clinical pharmacologic observations. *Clin. Pharmacol. Ther.* 14: 314-24(1973)
3. Митчев В. С., В. Н. Хруталёв “Основы криминалистического исследования материалов, наркотических веществ и изделий из них” стр.125
4. Berry D.J. . Gas chromatographic determination of methaqualone, 2-methyl-3-o-tolyl-4(3H)-quinazolinone, at therapeutic levels in human plasma. *J. Chromatogr.* 42:39-44(1969).
5. Kazyak, L., Dual column operation for gas chromatograph-mass spectrometer. *Anal. Chem.* 48,1826 (1976).
6. Farmacopea Europeum (2.2.25).
7. Alvan, G., Lindgren, J.-E., Bogentoft, C., and Ericsson, O., Plasma kinetics of methaqualone in man after single oral doses. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 6,187 (1973).
8. McReynolds J.H., H.d'A. Heck, and M. Anbar. Determination of picomole quantities of methaqualone and 6-hydroxymethaqualone in urine. *Biomed. Mass Spectra* 2: 299-303(1975)
9. Berry D.J. Gas chromatographic determination of methaqualone, 2-methyl-3-o-tolyl-4(3H)-quinazolinone, at therapeutic levels in human plasma. *J. Chromatogr.* 1969.

PRODUSE VEGETALE, SPECII MEDICINALE ȘI FITOPREPARATE FABRICATE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Maria Cojocaru-Toma^{1,2}, Anatolie Nisteanu^{1,2}, Mariana Muștuc¹
Catedra Farmacognozie și Botanică Farmaceutică, USMF „Nicolae Testemițanu”¹
Centrul Științific în Domeniul Medicamentului²

Summary

Vegetal products, medicinal species and phytodrugs fabricated in Republic of Moldova

This study shows that the weight of vegetal products fabricated in Republic of Moldova are 75 or 6,48%, medicinal species are 10 or 0,88%, phytodrugs are 153 or 13,23%, 918 (79,41%) are industrial drugs, according to the List of Authorized Products of Republic of Moldova.

To mention the necessity to passing from quality control system to the quality assurance system in result of implementation of Good Manufacturing Practice (GMP) in Republic of Moldova, including fabrication of vegetable products, medicinal species and phytodrugs and the necessity to extend the range of the phytodrugs to the List of Authorized Products on the basis of local productions.

Rezumat

S-a realizat un studiu al produselor vegetale (PV), speciilor medicinale (SM) și fitopreparatelor (FT) fabricate în Republica Moldova, cota parte a produselor menționate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, cât și clasificarea lor conform indicelui farmacoterapeutic și conținutului de principii active. Rezultatele denotă că cota parte a fitopreparatelor fabricate în țară constituie 153 sau 13,23%, produselor vegetale în număr de 75 sau 6,48%, iar a speciilor medicinale - 10 produse sau 0,88%, raportate la numărul total de medicamente fabricate în Republica Moldova.

Totodată, se menționează necesitatea aprobării și implementării Regulilor de Bună Practică de Fabricație (GMP) în Republica Moldova, inclusiv pentru fabricarea produselor vegetale, speciilor medicinale și fitopreparatelor.