

APLICAREA METODEI REFRACTOMETRICE ÎN PRACTICA ȘI MUNCA DE CERCETARE FARMACEUTICĂ

I. Studiul stabilității medicamentelor

F. Dedk, B. Tökés

Refractometria reprezintă o metodă general utilizată pentru rezolvarea celor mai variate probleme practice și științifice. Ea dă un ajutor prețios în analiza calitativă și cantitativă a substanțelor, în elucidarea structurii moleculelor, în descoperirea și urmărirea interacțiunii lor. Aceste probleme se ridică și devin de importanță fundamentală atât în practica cit și în cercetarea farmaceutică, fapt care explică răspîndirea metodei în studiul acestor probleme.

Posibilitatea utilizării refractometriei pentru urmărirea calitativă și caracterizarea cantitativă a interacțiunilor chimice dintre componenții sistemelor binare sau mai complexe s-a studiat relativ puțin. Această constatare se referă și mai mult la lucrările din domeniul farmaciei. Cele câteva lucrări (1—10) consacrate rezolvării unor probleme de acest tip demonstrează în mod convingător că, constantele moleculare optice, măsurabile cu ajutorul refractometrului, cum sînt indicele de refracție, refracția specifică și cea moleculară, precum și dispersiile lor, sînt parametri adecvați pentru descoperirea particularităților structurale ale moleculelor și ale modificărilor acestora ce survin în urma interacțiunilor chimice. O mare parte a acestor reacții sînt imediate și se pot sesiza chiar și organoleptic pe baza formării de precipitate, modificare de culoare, degajare de gaze, modificare în consistența amestecului etc. Există însă și cazuri cînd reacțiile necesită un timp mai lung sau nu pot fi puse în evidență decît prin diferite metode laborioase speciale de analiză. Metoda refractometrică vine tocmai în aceste cazuri în ajutorul farmacistului. În multe cazuri ea poate să pună în evidență și să urmărească cu ușurință în timp schimbările organoleptic neperceptibile în sistemele policomponente, printre care și în sistemele care prezintă un interes din punct de vedere farmaceutic. Punctele remarcabile, extremele, punctele de infle-

Tabelul nr. 1.

Variația indicelui de refracție (n_D^{20}) al citorva preparate medicamentoase solide
 în funcție de timp

Durata conservării (în săptămîni)	Ac. Acetilalic. 0,30 Aminofenazonă 0,30 Cafeină și benzoat de sodiu 0,10	Fenobarbital 0,05 Codeină 0,02 Aminofenazonă 0,15 Fenacetină 0,25	Metenamină 0,30 Salicilat de fenil 0,30	Aminofenazonă 0,20 Salicilat de sodiu 0,50 Fenacetină 0,20	Fenazonă 0,40 Aminofenaz. 0,20 Fenacetină 0,10 Fenobarbital 0,03	Fenazonă 0,25 Rezorcinol 0,25	Fenazonă 0,15 Rezorcinol 0,35
0	1,3778	1,3742	1,3757	1,3785	1,3799	1,3722	1,3722
1	1,3778	1,3742	1,3750	1,3785	1,3799	1,3722	1,3722
2	1,3768	1,3742	1,3748	1,3785	1,3799	1,3720	1,3720
3		1,3743		1,3790	1,3805	1,3717	1,3718
4		1,3735	1,3748				
5		1,3735	1,3746			1,3712	
6	1,3767		1,3743	1,3792		1,3709	1,3714
7		1,3735			1,3804	1,3706	
8					1,3805		
9			1,3738	1,3792	1,3805		1,3704
10						1,3692	
11	1,3760	1,3730				1,3692	

Tabelul nr. 2.

Variația indicelui de refracție (n_D^{20}) al citorva soluții în funcție de timp.

Durata conservării (în săpt.)	Sol. de barbital sodic 2%	Bromură de Na 6,0 Clorhidrat Apă dist.	6,0 100,0	Sol. de fenobarbital sodic 2%	Durata conservării (zile)	Fenobarbital Na Bromură de sodiu 5,00 Bromură de potasiu 7,50 Sirop simplu 20,00 Apă dist. ad 100,00
0	1,3361	1,3462		1,3377	0	1,3756
1	1,3361	1,3462		1,3377	1	1,3756
2	1,3360	1,3466		1,3377	2	1,3756
3	1,3361	1,3466		1,3377	3	1,3756
4	1,3361	1,3462		1,3376	4	1,3756
5	1,3364	1,3462		1,3377	5	1,3756
6	1,3365	1,3462		1,3377	8	1,3755
7	1,3367	1,3462		1,3375	11	1,3752
8	1,3367	1,3462		1,3374	17	1,3749
9	1,3367	1,3462		1,3373	20	1,3745
10	1,3367	1,3467		1,3373	24	1,3742
16		1,3169				
22				1,3368		
25				1,3368		
27				1,3368		
30				1,3368		
33		1,3475		1,3369		
34		1,3485				
35		1,3487		1,3369		
37		1,3487				

xiune pe izotermele indicele de refracție-compoziție sau indicele de refracție-timp se pot considera ca semne ale interacțiunilor chimice sau ale proceselor de alterare dintre componenți (5).

În cercetările noastre ne-am propus să studiem posibilitatea aplicării metodei refractometrice în urmărirea schimbărilor ce se petrec cu timpul între componenții preparatelor medicamentoase. Am ales pentru studiu câteva preparate magistrale solide, precum și unele soluții. Pentru a putea compara datele refractometrice cu alte date, referitoare la desfășurarea reală a proceselor dintre componenți, majoritatea sistemelor le-am ales astfel, încât modificările să fie perceptibile și organoleptic, respectiv în cazurile mai simple, să fie cunoscute reacțiile care stau la baza acestor schimbări.

Metodă și rezultate

Am preparat o serie de amestecuri de medicamente — pulberi și soluții — folosite des în practica farmaceutică. Preparatele au fost păstrate conform condițiilor farmaciei, măsurându-se săptămânal sau mai des indicii de refracție. Amestecurile solide au fost dizolvate în timpul măsurării în alcool 85 V %. Am utilizat un refractometru „Abbe-Zeiss”, model „G”. Temperatura constantă în cursul experiențelor a fost asigurată cu ajutorul unui ultratermostaț „Höppler”. Măsurătorile au fost executate la linia galbenă a spectrului de sodiu.

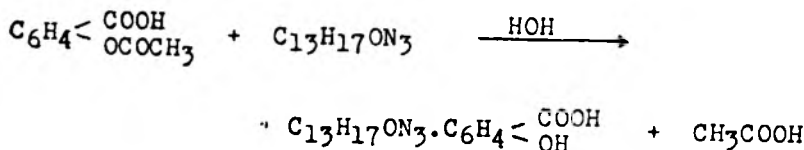
Datele experimentale sînt cuprinse în tabelele 1 și 2.

Reprezentînd grafic rezultatele măsurătorilor (izotermele indice de refracție-timp), se obțin curbe cu formă caracteristică sistemului dat (fig. 1 a — 9 a, 10), din particularitățile cărora se pot trage concluzii asupra schimbărilor, alterărilor survenite în compoziția preparatelor medicamentoase studiate. Cu ajutorul graficelor devine posibilă indicarea momentului, cînd aceste alterări au început. Analizînd forma unei astfel de izoterme, se vede că indicele de refracție rămîne la început constant, apoi începe să varieze mai mult sau mai puțin brusc. Dacă ceilalți factori rămîn neschimbați, variația indicelui de refracție dă o idee calitativă despre profunzimea transformării în moleculele componenților. Inceputul unei astfel de variații indică și începutul reacției în sistem. Pentru a scoate în evidență și mai vizibil timpul, cînd modificările devin cele mai pronunțate (punctul de inflexiune de pe segmentul ascendent sau descendent al curbei), este avantajos să se construiască curbele „diferențiale” corespunzătoare (Δn — timp) (fig. 1 b — 9 b). Punctele singulare (maximele), care apar pe aceste curbe, indică net timpul în săptămîni cînd schimbările sînt cele mai mari.

Am studiat următoarele sisteme:

1. Acid acetilsalicilic	0,30
Aminofenazonă	0,30
Cafeină și benzoat de sodiu	0,10

Amestecul s-a înmuiat după o săptămînă și a căpătat un miros de acid acetic, ceea ce a coincis cu o variație bruscă a indicelui de refracție (fig 1 a și b). Această transformare a consistenței se datorește formării salicilatului de aminofenazonă în urma reacției dintre acidul acetilsalicilic și aminofenazonă (11):



Colorarea în galben a amestecului, ce apare după câteva săptămâni, se datorește transformărilor suferite de salicilatul de aminofenazonă sub acțiunea luminii. Acest fenomen este însoțit și de o scădere considerabilă a indicelui de refracție.

Faptul că indicele de refracție al unei soluții alcoolice de acid acetilsalicilic 1 m este mai mic (1.3866) decât cel al amestecului componentilor lui de descompunere (acid salicilic și acid acetic) în aceeași concentrație (1.3902), denotă că în timpul conservării acestui sistem nu are loc numai descompunerea acidului acetilsalicilic, deoarece în acest caz izoterma indicelui de refracție în funcție de timp ar trebui să aibă o formă ascendentă. Or, experimental am observat tocmai fenomenul invers — scăderea indicelui de refracție. Această scădere indică existența și a unor interacțiuni între componente, ducând la o variație mai pronunțată a indicelui de refracție în sens contrar.

2. Fenobarbital	0,05
Codeină	0,02
Aminofenazonă	0,15
Fenacetină	0,25

Indicele de refracție al acestui amestec rămâne timp de trei săptămâni aproximativ constant, iar după aceea urmează o scădere (fig. 2 a și b). Paralel cu variația maximă a indicelui de refracție se observă și înmuierea amestecului.

3. În cazul amestecului

Metenamină	0,30
Salicilat de fenil	0,30

indicele de refracție scade de la început (fig. 3 a și b), fapt care este însoțit de o înmuiere treptată a sistemului.

4. Indicele de refracție al sistemului

Aminofenazonă	0,20
Salicilat de sodiu	0,50
Fenacetină	0,10

se menține la o valoare constantă timp de două săptămâni, după care apare o creștere monotonă, la început mai pronunțată (fig. 4 a și b).

5. În cazul sistemului

Fenazonă	0,40
Aminofenazonă	0,20
Fenacetină	0,10
Fenobarbital	0,03

variația indicelui de refracție a început de asemenea după două săptămâni (fig. 5 a și b). Creșterea indicelui de refracție a fost însoțită în acest caz de înțărirea treptată a preparatului.

6. Indicele de refracție al

Sol. de barbital sodic	2%
------------------------	----

se menține la o valoare constantă în primele patru săptămâni. Începând cu a cincea săptămână apare o creștere treptată, tinzând spre o valoare limită (fig. 6 a și b). Această variație se poate atribui reacțiilor:

F. DEAK, B. TÖKÉS: APLICAREA METODELOR REFRACTOMETRICE
 ÎN PRACTICA ȘI MUNCA DE CERCETARE FARMACEUTICĂ

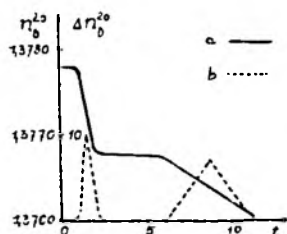


Fig. nr. 1.

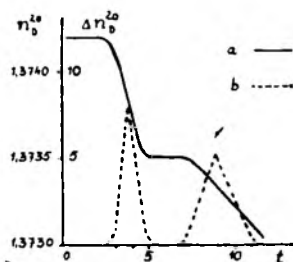


Fig. nr. 2.

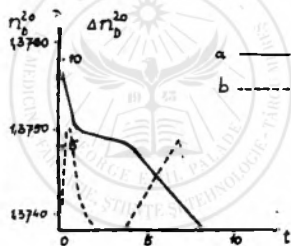


Fig. nr. 3.

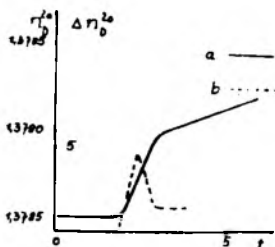


Fig. nr. 4.

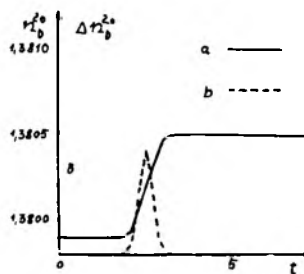


Fig. nr. 5.

F. DEAK, B. TÖKÉS: APLICAREA METODELOR REFRACTOMETRICE
 ÎN PRACTICĂ ȘI MUNCĂ DE CERCETARE FARMACEUTICĂ

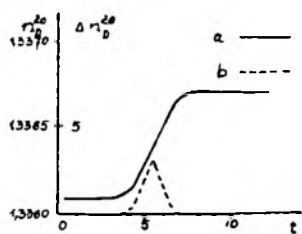


Fig. nr. 6.

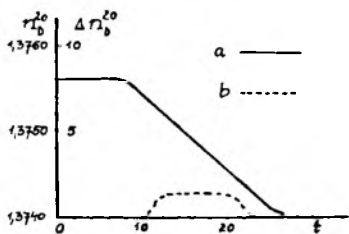


Fig. nr. 7.

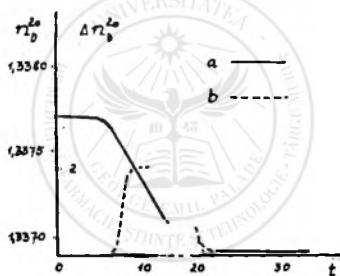


Fig. nr. 8.

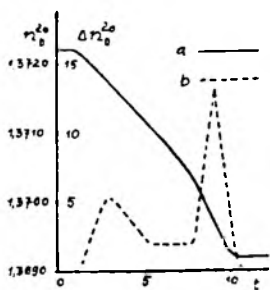


Fig. nr. 9.

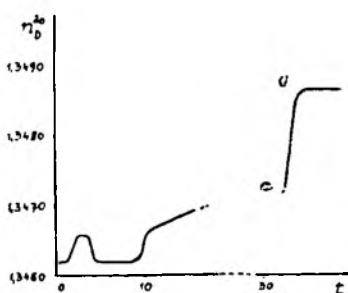
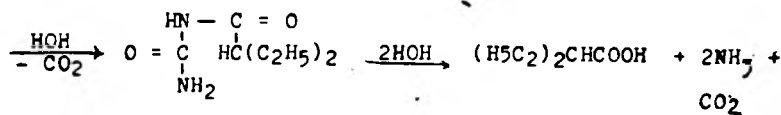
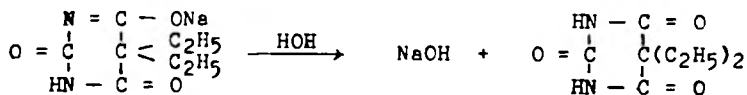


Fig. nr. 10.



Variația indicelui de refracție a sistemelor

7. Fenobarbital sodic	0,50
Bromură de sodiu	5,00
Bromură de potasiu	7,50
Sirop simplu	20,00
Apă distilată ad	100,00

8. Sol de fenobarbital sodic 2%

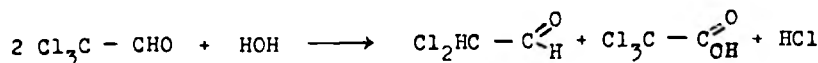
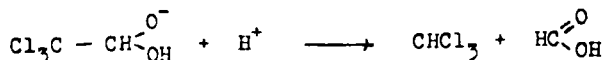
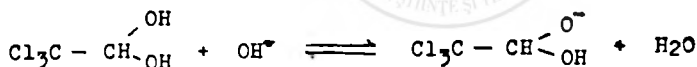
9. Fenazonă	0,15	și	Fenazonă	0,25
Rezorcinol	0,35		Rezorcinol	0,25

are un aspect similar (fig. 7—9 a și b). Aceste valori au fost constante în primele săptămâni, iar apoi s-a observat o scădere mai mult sau mai puțin pronunțată. Variația înregistrată în cazul sistemului nr. 7. a fost însoțită și de o alterare vizibilă (mușcăire) a amestecului.

10. Aspectul specific al izotermei sistemului

Bromură de sodiu	6,00
Cloralhidrat	6,00
Apă distilată	100,00

poate fi atribuit unor reacții complexe de descompunere:



Aceste procese se manifestă și prin scăderea pH-ului care devine considerabil începând cu ziua a 7-a. Datele refractometrice se află în concordanță cu cele referitoare la variația acidității soluției (fig. 10), deoarece prima variație accentuată a indicelui de refracție a avut loc tocmai după o săptămână de la data preparării.

Examinând într-un interval de timp mai lung comportarea refractometrică a acestui sistem, am înregistrat variații multiple ale indicelui de refracție, ca o reflectare a complexității reacțiilor de descompunere și a celor dintre componenți.

Concluzii

În cazul preparatelor medicamentoase studiate de noi, izotermele indice de refracție-timp (respectiv curbele diferențiale corespunzătoare) au prezentat un aspect corespunzător, semnificativ pentru modificările chimice din amestecuri. Înălțimile punctelor singulare depășind limita de erori a metodei ($\pm 2.10^{-4}$ diviziuni). Metoda refractometrică permite deci farmaciștilor să tragă concluzii asupra conservabilității medicamentelor, chiar și în acele cazuri, cînd modificările nu sînt perceptibile organoleptic. Drept limită de conservabilitate trebuie luată proiecția punctului singular pe axa timpului.

Metoda refractometrică s-a dovedit a fi o metodă sensibilă pentru descoperirea reacțiilor chimice, în special dacă acestea sînt destul de puternice, ducînd la formarea (descompunerea) unor combinații relativ stabile. În studiul sistemelor în care au loc asemenea reacții, refractometria poate fi deosebit de utilă, păstrîndu-și o importanță de sine stătătoare alături de alte metode. Ținînd seama de sensibilitatea, simplitatea tehnică și precizia ei avansată, utilizarea refractometriei în acest domeniu poate fi considerată ca perfect corespunzătoare.

Sosit la redacție: 26 februarie 1966.

Bibliografie

1. ERMOLENKO N. F., LEVITMANN S. I.: J. Obșei Himii (1950), 1, 31;
2. CONSTANTINESCU A., DIJMĂRESCU I.: Farmacia (1955), 1, 46;
3. JOFFE B. V.: J. Obșei Himii (1956), 12, 3259;
4. JOFFE B. V.: Refractometrie pentru chimiști. E/l. Tehn. Buc. (1958);
5. JOFFE B. V.: Analele Româno-sovietice (1961), 3, 69;
6. BATAŢANOV S. S., RUCIKIN E. D.: J. Neorg. Himii (1957), 9, 2018;
7. TIUTIULKOV N. N.: J. Fiz. Himii (1959), 7, 1660;
8. LÜDDE K. H.: Pharmazie (1960), 13, 41;
9. PETUNOV G. G., BUSEVA T. V.: J. Anal. Himii (1962), 1, 140;
10. LAKATOS B.: Magyar Kém. F. (1963), 9, 409;
11. OȚLEANU D., STĂNESCU V.: Prepararea medicamentelor în farmacie, Ed. Med. Buc. (1959), vol. II.