

Disciplina de farmacognozie a I.M.F. din Iași
(cond.: conf. E. Grigorescu, doctor farmacist)

APLICAȚIILE CROMATOGRAFIEI ÎN PRACTICA FARMACEUTICĂ. IDENTIFICAREA CODEINEI, DIONINEI ȘI PAPAVERINEI, ALĂTURI DE NOVOCAINĂ, PRIN CROMATOGRAFIA PE STRAT SUBȚIRE

E. Grigorescu, Aneta Verbuță

Prepararea greșită a unui medicament reprezintă cel mai periculos rebut din producția farmaceutică. Pentru a avea medicamente de calitate, acestea trebuie supuse unui control riguros. Îndeplinirea cu succes a acestei sarcini impune un spirit analist farmacistului, care nu trebuie părăsit în nici o etapă în prepararea medicamentului. Principiul pe care se bazează urmărirea sistematică a calității medicamentelor este acela de a crea posibilități de verificare în toate unitățile care manipulează medicamente, evitând astfel punerea în consum a celor necorespunzătoare.

Aceste premize ne-au determinat să luăm în studiu analitic acele medicamente care au ca ingrediente: codeina, dionina, papaverina și novocaina ale căror importanță este apreciată unanim.

Ocolind analiza clasică (1) care folosește reactivi și metode complexe, ne-am fixat la o metodă modernă — cromatografia în strat subțire, simplă, precisă și cu materiale accesibile.

Deși tinără, la a 12-a „Achema” 1958 s-a prezentat pentru prima dată, cromatografia în strat subțire (2) și-a lărgit sfera de aplicabilitate prin exactitatea rezultatelor și gradul de sensibilitate ridicat ce-l prezintă.

Material și metodă

Adsorbantul folosit de noi este talcul farmaceutic (3) cu grad de mărunțire extrafin corespunzător sitei IX din Farmacopeea Română ed. VIII (latura ochiurilor: 0,11 mm) cu care am obținut straturi omogene de separare.

Am utilizat un echipament cromatografie simplu, constituit din:

- plăci de sticlă 5/16 cm
- mojar cu diametru 7 cm
- baghetă de sticlă cu diametru 2 mm
- bacuri de sticlă, cilindrice, cu diametru 6 cm

Prepararea stratului adsorbant a fost efectuată după o rețetă proprie, în felul următor: 2 g talc farmaceutic se triturează la mojar, pentru omogenizare, cu 0,30 g gips stomatologic. Se adaugă apoi 4 ml alcool 80° continuând triturarea până la obținerea unei suspensii de consistența unui terci. Amestecul astfel obținut se întinde pe placa de sticlă perfect curată și degresată în prealabil. Grosimea stratului subțire este aproximativ de 0,3 mm. Cromatoplăcile se mențin 3 ore la temperatura camerei pentru uscare, apoi se activează la termostat timp de 30 minute la 140° C. Se păstrează în exsicator sau în dulapuri uscate la 40° C (3).

Sistemele de solvenți cu care am obținut separarea substanțelor luate în studiu au fost:

SI: Apă-Acetonă-Etanol-Amoniac (30:1:10:5)

SII: Apă-Etanol-Amoniac-Cloroform (30:10:5:1)

SIII: Apă-Etanol-Acetonă (30:10:1)

Revelarea s-a făcut prin stropire cu reactiv Dragendorff modificat după Meunier (4).

Partea experimentală

Pornind de la ideea că la cromatografia în strat subțire dezvoltarea depinde de alegerea corectă a fazei staționare și mobile, am efectuat încercări de dezvoltare cu următoarele amestecuri de solvenți (5—6):

- Benzen-cloroform
- Benzen-metanol
- Etanol-apă-amoniac-acetonă
- Etanol-apă-amoniac-cloroform
- Etanol-apă-amoniac-diclorețan
- Etanol-apă-acetonă-diclorețan

Pentru fiecare din sistemele menționate s-au variat cantitativ cite unul din componenți, ajungând să încercăm 41 sisteme diferite, fază apoasă și fază neapoasă. Temperatura de lucru a fost 20° C. S-a lucrat cu substanțe pure.

Dintre sistemele încercate cele mai selective s-au dovedit a fi cele notate SI și SII a căror putere de separare reiese evident din fig. 1.

Separarea codeinei, dioninei, papaverinei și a amestecului lor este redată în fig. 2 în cele două sisteme.

În vederea standardizării metodei de analiză am întreprins un studiu comparativ al procesului cromatografic urmărind următorii parametri: Variațiile Rf, viteza de migrare a solventului, sensibilitatea metodei, influența gradului de saturare a atmosferei din bac, excentricitatea spoturilor pentru ambele sisteme. Valorile obținute sînt redată în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1.

Studiul comparativ al comportării cromatografice a substanțelor cercetate în sistemele de solvenți SI și SII

Denumirea substanței	SI				SII			
	Rf x 100 ¹	Rf x 100 ²	Sensibili- tatea reacției (ng)	Excentri- citatea spoturilor	Rf x 100 ¹	Rf x 100 ²	Sensibili- tatea reacției (ng)	Excentri- citatea spoturilor
	1	2	3	4	5	6	7	8
Codeina	72	70	1	1.2	69	64	1	1.3
Dionina	54	56	1	1.1	48	47	1	1.5
Papaverina	33	31	2	1.4	23	23	2	1.8
Novocaina	73	75	1.8	1.2	72	75	1.8	1.5

1. Metoda standard cu camera saturată

2. Metoda standard cu camera nesaturată

4. Excentricitatea = diametru vertical/diametrul orizontal.

Viteza de dezvoltare este 0,11 cm pe minut la camera nesaturată și 0,12 cm pe minut la camera saturată, pentru ambele sisteme.

În ce privește sensibilitatea reacției de relevare, spoturi evidente se obțin cu 1 ng codeină și dionină, 2 ng novocaină și 3 ng papaverină. Cantități mari de substanță în amestec dau spoturi mari care se pot întrepătrunde.

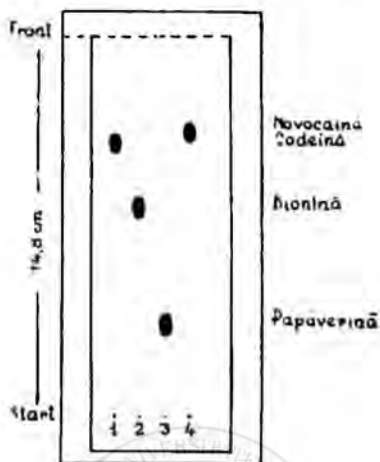


Fig. nr. 1: Separarea novocainei, codeinei, dioninei și papaverinei sub formă de substanțe pure.
(S11)

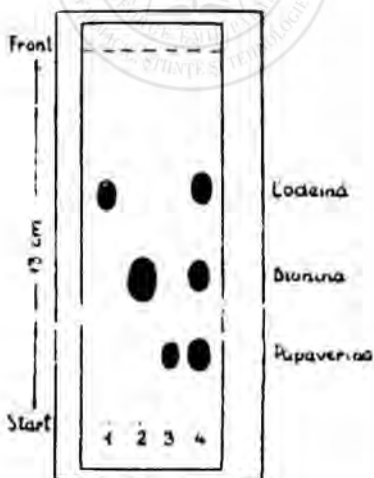


Fig. nr. 2: Separarea amestecului de codeină, dionină și papaverină sub formă de substanțe pure
(S14)

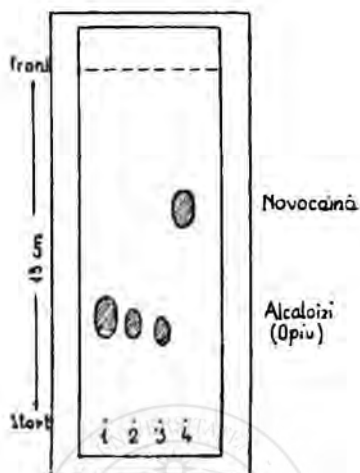


Fig. nr. 3: Separarea novocainei de alcaloizii din opiu (Sitr)

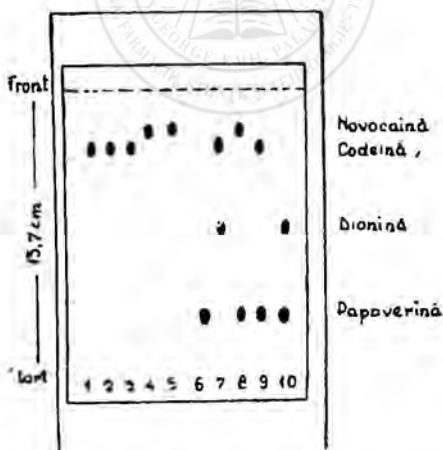


Fig. nr. 4: Separarea novocainei, codeinei, dioninei și papaverinei din diferite preparate tipizate sau formule magistrale (vezi textul).

Din tabel mai rezultă că valorile Rf ale novocainei fiind foarte apropiate de ale codeinei nu este posibilă separarea acesteia în amestec. De aceea am urmărit în continuare, separarea netă a novocainei de grupul de alcaloizi din opiu luați în lucru. Cu sistemul de solvenți SIII am obținut o bună separare așa cum se vede din tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2.

Valorile Rf ale codeinei, dioninei, papaverinei și novocainei în sistemul de solvenți SIII.

Denumirea substanței	Rf. x 100 ¹
Codeină	30
Dionină	29
Papaverină	25
Novocaină	60

1. Atmosfera din bac nesaturată

Modul în care are loc separarea pe cromatogramă este ilustrat în fig. nr. 3.

Metoda definită astfel poate fi aplicată cu succes la masa de analiză din oficiu în vederea verificării calității preparatelor de receptură sau la controlul periodic al tipizatorilor. În acest sens am utilizat metoda descrisă la separarea și identificarea celor 4 substanțe din următoarele preparate farmaceutice.

1. — Sirop de codeină
2. — Codenal
3. — Sirogal
4. — Procaină 4% fiole
5. — Gerovital H3 comprimate
6. — Papaverină 4% fiole
7. — Rp. Codeinum
 Aethylmorphinum hydrochloricum aa 0.20 g
 Aqua laurocerasi 20 ml
 M.f. Sol.
8. — Rp. Codeinum 0.30 g
 Papaverinum hydrochloricum 0.50 g
 Sirupus simplex 30 g
 Aqua destilata ad 170 g
 M.f. Sol.
9. — Extractum Belladonnae sicc. 0.05 g
 Procainum hydrochloricum 0.10 g
 Papaverinum hydrochloricum 0.10 g
 Butyrum cacao 3 g
 M.f. Supp. D.t.d. Nr. X.
10. — Rp. Papaverinum 0.40 g
 Aethylmorphinum hydrochloricum 0.20 g
 Aqua destilata ad 60 g
 M.f. Sol.

Separarea care a avut loc pe cromatogramă este ilustrată în fig. nr. 4. Din preparatele apoase s-a adus cantitatea necesară la punctul de start fără o tratare prealabilă.

Codeina s-a izolat, în vederea cromatografierii din siropul de codeină, Codenal și Sirogal prin extracție cu cloroform. Novocaina și papaverina au fost extrase din supozitoare prin triturare cu apă fierbinte și filtrare.

Concluzii

Am pus la punct un procedeu sensibil și rapid de analiză calitativă a codeinei, dioninei, papaverinei și novocainei. Am utilizat pentru aceasta cromatografia în strat subțire pe talc farmaceutic. Stratul subțire a fost preparat după un procedeu propriu.

Pentru dezvoltare am stabilit 3 sisteme de solvenți despre care avem certitudinea că pot servi la dezvoltarea substanțelor enunțate, din orice formulă farmaceutică cu sau fără prelucrarea ei. Metodologia stabilită și materialele utilizate se pretează condițiilor oricărei mese de analiză.

Sosit la redacție: 14 februarie 1967.

Bibliografie

1. PETERSON E. A., SOBER H. A.: Analytic. Chem. 31.857 (1959); 2. STAHL E.: Chemie Ingenieur — Technik Heft 9 (1964); 3. ZURKOWSKA J., OZAROWSKI A.: Planta Medica 12. (1964); 4. MACEK K., HAIS I. M.: Handbuch der Papierchromatographie VEB Fischer Verlag, Jena, 1957—1960; 5. STAHL E.: Dünnschicht-Chromatographie. Springer Verlag, Berlin-Göttingen Heidelberg (1962); 6. RADENRATH K.: Thin-Layer chromatographie. Verlag Chemie. Gmb. H. Weinheim, Bergstr., Academie Press, New-York (1964).