

TINCTURA PAPAVERIS, OBTINEREA EI DIN DEȘEURI INDIGENE ȘI ANALIZA PREPARATULUI

Dr. Kopp Elemér, Kotilla Elisabeta și Csedő Károly.

Este cunoscut faptul că de pe o suprafață de 1. Ha însămînțată cu mac se poate recolta cu o muncă asiduă, cel mult 8 kg. de opiu, cu un conținut de 14% morfină, corespunzând cu 1.12 kg morfină, respectiv la 112 l. tinctura de opiu cu un conținut de 1% morfină. În același timp de pe această suprafață, se pot obține, fără osteneală cca. 300 kg capsule mature de mac, reprezentând un deșeu agricol. Capsulele mature de mac conțin în medie 0,3% morfina, corespunzând la 0,90 kg morfină, respectiv la 90 l. tinctură de opiu conținând 1% morfină. Rezultatul este prin urmare aproape același ca în primul caz. Se mai știe că randamentul de 8 kg. de opiu nu se poate mări, dar conținutul în morfină al capsulelor se poate ridica prin ameliorare. Într-un timp relativ scurt am ajuns la crearea unui soi de mac, ale cărui capsule conțin cel puțin 0,4% morfină. În acest fel se pot obține 1,20 kg. morfină, respectiv 120 l. tinctură de 1% la Ha. deci mai mult decît s-ar fi putut obține prin intermediul producerii de opiu. Reiese deci că pentru prepararea tincturilor cu conținut de morfină, capsulele mature de mac sînt mai potrivite decît opiu.

Știind că va trebui să determinăm în repetate rînduri cantitatea de morfină a produselor utilizînd o metoda rapidă și ieftină, a trebuit să controlăm exactitatea metodei nefelo-micrometrică, în cazul unor soluții alcoolice. Am observat că în prezența unei cantități mai mari de alcool, soluția se colorează într-un galben mai intens decît soluția de morfină. Se va evapora deci alcoolul din preparatul analizat. În cursul evaporării preparatele nu au pierdut nimic din conținutul lor de morfină, așa dar metoda noastră nefelometrică este utilizabilă. Am mai constatat că în cazul tincturilor cu 1% morfină, cantitățile necesare determinării sînt atît de mici (0,3—0,5 ml) încît redusul lor conținut de alcool nu mai influențează determinarea colorimetrică, finală. Evaporarea este inutilă, iar metoda poate fi aplicată în forma ei inițială.

O altă preocupare a fost aceea de a găsi un solvent corespunzător de extracție. Un bun solvent extractiv trebuie să îndeplinească următoarele condițiuni: să dizolve cit mai perfect morfina și alcaloizii ei secundari, și cit mai puțin substanțele insoțitoare; să fie ieftin, ușor de recuperat și în fine să nu producă greutăți tehnice la prepararea tincturii.

Majoritatea solvenților examinați (eterul de petrol, benzina, benzenul, alcoolul metilic, alcoolul butilic, eterul acetic, acetona, cloroformul, tetraclorura de carbon, sulfura de carbon) nu sînt corespunzatori, pentru că dizolvă greu alcaloizii, respectiv morfina. O parte dintre acești solvenți sînt și prea scumpi (eterul de petrol, eterul, alcoolul butilic, eterul acetic, acetona, cloroformul). Alcoolul anilic dizolvă destul de bine morfina, dar este de asemenea scump și prezintă și inconvenientul de a dizolva prea multe substanțe de balast. Ne-am gîndit la cei doi solvenți comuni, apa și alcoolul, care dizolvă ușor morfina sub forma sărurilor ei naturale. Apa prezintă dezavantajul de a dizolva multe substanțe de balast, care vor provoca greutăți tehnice în transformarea extractului apos în extract alcoolic.

Dat fiind însă că apa este cel mai ieftin solvent, vom mai relua această problemă. În ceea ce privește alcoolul, am constatat experimental, că acesta dizolvă cu atît mai puțin substanțe de balast cu cit e mai concentrat. Am ales în consecință alcoolul de 95°, deoarece cu alcoolul diluat, am întîmpinat aceleași greutăți tehnice ca și în cazul apei. Alcoolul de 95° prezintă și avantajul că destilatul obținut în cursul concentrării rămîne tot de 95° și poate fi reutilizat.

Primele noastre încercări au avut ca scop să stabilească în ce măsură se poate extrage morfina, din materia primă. Intrebuințind 100 gr pulbere de capsule (cu un conținut de 400 mg morfină) și 900 ml alcool de 70° am obținut:

1. 350 ml extract fluid din prima fracțiune avind un conținut de morfină de	230,83 mg
2. 250 ml extract fluid din a doua fracțiune cu un conținut de morfină de	97,87 mg
3. In capsule a rămas morfină în cantitate de	32,00 mg
4. Pierderea reprezintă	39,30 mg
Total:	400,00 mg

Pierderea totală a fost de circa 18% din care 8% a rămas în capsule, iar 10% s-a pierdut din motive necunoscute. Această pierdere nu este acceptabilă din punct de vedere tehnic. Rămânerea morfinei în capsule se datorește extragerii defectuoase, iar pierderile de altă natură sînt consecința metodelor neprecise de titrare micrometrică în cazul concentrațiilor mai mari.

Încercările ulterioare de proporții mai mari făcute pentru precizarea unor detalii au fost executate cu un percolator farmaceutic de sticlă. Drept solvent extractor am utilizat apa acidulată cu acid acetic, alcoolul de 70° și alcoolul de 95°. Rezultatele cercetărilor noastre sînt cuprinse în tabelul de mai jos.

Calitatea și cantitatea solventilor	Cantitat. pulberii capsulelor de mac. ltr. eb. în gr.	Conținutul morfinei în pulberea întrebuințată în mg	Cantitat. extrasă în ml	Cant. de morfină aflată în extract în mg	Procentul morfinei extras în %
1. Apă acidulată 6700 ml	700	3500	4500	3180	91
2. Alcool 70° 6700 ml	700	2800	5050	2500	89
3. Alcool 95° 6700 ml	700	2450	5000	2000	82

Pe baza rezultatelor se pare că cel mai bun solvent este apa acidulată, respectiv alcoolul de 70°. Cu toate acestea noi am ales totuși alcoolul de 95° fiind convinși că avantajele lui întrec eventualele inconveniente. Extractul diluat trebuie concentrat ulterior la $\frac{1}{25}$ parte. Este important sub acest aspect ca proporția reziduurilor de balast să fie cit mai mică.

Prepararea tincturii. Recoltarea capsulelor se face după ce semințele au ajuns la maturitate. Capsula se taie deasupra nodului tulpinei. Semințele se scot după despicarea manuală a capsulelor sau cu mașini speciale. Capsulele se lasă la uscat într-un strat subțire pînă ce devin ușor friabile. Se macină, apoi pentru a obține o pulbere aspră se umectează cu o cantitate egală de alcool de 95° și se lasă să stea o zi. Această masă se introduce într-un percolator în care se varsă încet alcool pînă ce robinetul începe să picure. E necesară o cantitate de alcool aproximativ de 4 ori mai mare decît volumul inițial. Se lasă în repaus pînă în ziua următoare, cînd se începe percolarea cu alcool de 95°. După ce s-au obținut cca 6 volume de tinctură, se scoate substanța percolată, se stoarce puternic și se filtrează prin vată. Extractul fluid astfel obținut reprezintă aproximativ 7 volume. Timpul percolării nu trebuie să dureze prea mult. În 12 ore se obțin rezultate mai bune, decît în 38—54 ore. Urmează distilarea alcoolului. Distilatul este de 95° și poate fi întrebuințat din nou. Distilarea se intrerupe atunci cînd extractul concentrat conține, conform calculelor, aproximativ 1.1% morfină. După determina-

rea microchimică a morfinei diluăm soluția cu apă sau eventual cu alcool în așa fel ca să conțină 1% morfină și 70% alcool. Din tinctura astfel obținută se depune cu timpul un precipitat amorf, iar pe pereți un cristalizat. Pentru a elimina aceste inconveniente, tinctura se ține timp de cel puțin o săptămână la temperatură scăzută (sub 10° C). Apoi lichidul se decantează și se filtrează repede printr-un strat dublu de hirtie de filtru, in vid. În urma acestui procedeu nu am observat nici un precipitat. Se stabilește din nou conținutul de morfină cu ajutorul unei metode microchimice mai precise precum și procentul alcoolului și apoi se aduc definitiv la un conținut de 1% morfină.

Tinctura preparată de noi, care poartă numele de *Tinctura Papaveris ex capibus maturis* sau mai simplu *Tinctura Papaveris* este un lichid mobil, de culoare brună închisă, semi-transparentă, cu miros plăcut, la început asemănător alcoolului, iar mai târziu cu un miros aromatic plăcut.

Am comparat constantele, conținutul în morfină și alcool al tincturii de opiu preparată de noi, al tincturii de opiu din comerț și al tincturii obținute din capsule de mac. Cantitatea de morfină a fost determinată după metoda descrisă în ediția a VI-a a Farmacopeei Române și în conformitate cu metoda din proiectul Farmacopeei Sovietice. Rezultatele experiențelor sînt expuse în următorul tabel:

	Densitate	Numărul picăturilor	Reziduuł uscat în %	Conținutul în alcool în V/V %	Conțin. de morfină	
					după F.R. ed. VI.	după Proiect. F. IX. U.S.
Tinctura de opiu preparată de noi	0,929	58	9,0	66,8	1,01	0,98
Tinctura de opiu din comerț	0,916	58	5,4	71,0	1,03	0,98
Tinctura Papaveris	0,925	59	8,6	75,3	1,02	1,05

Se poate constata că între cele trei preparate nu este o deosebire esențială, conținutul în morfină fiind în fiecare caz cel admis.

Se cunoaște că pe lângă morfină adesea și ceilalți alcaloizi joacă rol în acțiunea opiuului. Pentru aceasta am determinat conținutul total al alcaloizilor secundari, precum și cantitatea narcotinei și a papaverinei. Am stabilit că Tinctura Papaveris preparată de noi conține: 0,5% alcaloizi secundari, respectiv 0,06% narcotină + papaverină. În literatură se arată un conținut mediu de 0,76% alcaloizi secundari, respectiv 0,27% papaverină + narcotina. În comparație cu Tinctura de Opiu, Tinctura Papaveris preparată de noi conține numai $\frac{2}{3}$ alcaloizi secundari și $\frac{1}{4}$ papaverină + narcotină. Din acest punct de vedere Tinctura Papaveris trebuie examinată și de farmacologi.

În baza celor de mai sus propunem ca:

1. Tinctura Papaveris să fie controlată din punct de vedere farmacodinamic (Experiențele farmacodinamice sînt în curs.)

2. Dacă preparatul nostru este corespunzător și din punct de vedere farmacodinamic, propunem ca el să fie introdus în noua ediție a Farmacopeei pe lângă Tinctura de Opiu. În acest fel am făcut un nou pas în direcția aprovizionării noastre cu medicamente indigene.