



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**IDENTIFICACION DE CODEINA EN FARMACOS
DESDE EL PUNTO DE VISTA QUE ES ESTUPE-
FACIENTE; POR CROMATOGRFIA EN CAPA
FINA.**

283

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
**QUIMICO FARMACEUTICO
BIOLOGO**

P R E S E N T A
MARIA DE JESUS PERFECTO RIOS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAS. Tesis

ADQ. 1975

FECHA

PROC. 14-1 2000 269



QUIM. Q.

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE: PROF. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA
VOCAL: PROF. ETHELVINA MEDRANO DE JAIMES
SECRETARIO: PROF. ENRIQUE CALDERON GARCIA
1er. SUPLENTE: PROF. CESAR A. DOMINGUEZ CAMACHO
2o. SUPLENTE: PROF. MARIO MIRANDA CASTRO

SITIO DONDE SE DESARROLLA EL TEMA:

PROCURADURIA GENERAL DE LA REPUBLICA

SUSTENTANTE:

MARIA DE JESUS PERFECTO RIOS

ASESOR:

Q.F.B. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA

A LA MEMORIA DE MI PADRE:

SR. RAMON PERFECTO RUBI.

Con todo mi cariño, admiración y agradecimiento.

A MI MADRE:

SRA. GUADALUPE RIOS VDA. DE PERFECTO.

Con mi más sincero cariño y agradecimiento
por su gran apoyo moral que me ha brindado
a lo largo de mi vida.

A MIS QUERIDOS HERMANOS:

MA. TERESA

RAMON

ROSARIO

ROSA MARIA

BRIGIDA MARIA

EVANGELINA

MARTHA ELENA

ANGELICA MARIA

A MIS ABUELOS Y FAMILIARES:

Muchas Gracias.

A MIS MAESTROS:

**Que me brindaron la oportunidad de obtener de
ellos valiosos conocimientos y experiencias.**

A MIS MEJORES AMIGOS:

Muchas Gracias.

AGRADEZCO AL SEÑOR LICENCIADO, DON PEDRO
OJEDA PAULLADA, PROCURADOR GENERAL DE LA
REPUBLICA, EL QUE ME HUBIERA PERMITIDO -
EFECTUAR ESTE TRABAJO EN LOS LABORATORIOS
DE LA INSTITUCION A SU MUY DIGNO CARGO.

AL Q.F.B. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA.

Con gratitud y aprecio por la gran ayuda que me ha brindado, con su valiosa colaboración en el desarrollo de esta Tesis.

A LA SRITA. Q.F.B. ANA MA. MENDEZ CHAVEZ.

AL CENTRO MEXICANO DE ESTUDIOS
EN FARMACODEPENDENCIA

I N D I C E

INTRODUCCION.

CAPITULO I : GENERALIDADES

CAPITULO II: TECNICA APLICADA

CAPITULO III: PARTE EXPERIMENTAL

CAPITULO IV: RESULTADOS

CAPITULO V : CONCLUSIONES

CAPITULO VI: BIBLIOGRAFIA

I N T R O D U C C I O N .

Importancia

En la actualidad el uso indebido de estupefacientes se ha ido incrementando debido a la era de confusión en que vivimos.

Uno de los usos, es el que se hace de las formas farmacéuticas que contienen la codeína o sus sales, - pues su fácil adquisición y precio están al alcance - de la gran mayoría y porque además no estaban debidamente controladas por el Código Sanitario.

La gran cantidad de muestras que llegan a los diferentes laboratorios encargados de controlar, identificar y frenar el transporte ilícito de estupefacientes, entre ellos la codeína y sus sales, ha hecho que los químicos cada vez se preparen mejor, para modificar, aplicar y obtener resultados de las diferentes mezclas de estupefacientes en un corto tiempo.

Con este fin se ha elaborado este trabajo aplicando la Técnica de "Cromatografía en Capa Fina" que requiere de poco tiempo para su realización y proporciona resultados bastante satisfactorios que darán como resultado una mayor confiabilidad.

Afortunadamente las autoridades respectivas están tratando de controlar el uso indebido de la codeína o/y sus sales gracias a la modificación que se ha hecho actualmente en el Código Sanitario vigente.

Esperando que el presente trabajo sea de utilidad práctica para que las personas encargadas de ayudar a que se imparta la Justicia, lo puedan lograr, y

es por eso que he puesto mi mayor esfuerzo y entusiasmo en la aplicación de ésta técnica.

GENERALIDADES .

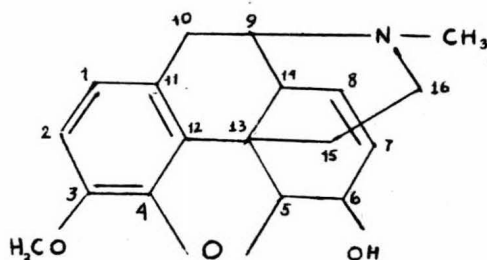
En Química y Biología es normal separar, aislar, purificar e identificar los componentes de -- mezclas. Cuando los componentes individuales de -- una mezcla se van pareciendo en las propiedades fí-- sicas ó químicas, aumenta la dificultad de separación, sin embargo es posible conseguir una magnífi-- ca separación mediante la Cromatografía. La Cromatografía puede definirse como la técnica de separación de una mezcla de solutos con que se mueven ca-- da uno de los solutos a través de un medio poroso arrastrados por un disolvente en movimiento.

El biólogo ruso Tswett fué la primera persona que advirtió las posibilidades del Método en el -- año de 1906. Posteriormente quedó relegado a una -- mera curiosidad de Laboratorio hasta que Martín y Synge introdujeron la Cromatografía de Reparto. -- Posteriormente en 1944, Consden, Gordon y Martín -- describieron la Cromatografía en Papel en la que -- las separaciones se llevan a cabo sobre tiras en -- un sistema de "Columna Abierta". Posteriormente es-- tas técnicas han sido ampliadas con dos métodos -- nuevos. Primeramente el concepto de "Columna Abier-- ta" se ha extendido por la introducción de la "Cro-- matografía en Capa Fina" en la que las separacio-- nes se realizan en un material soportado sobre pla-- cas de vidrio.

Los principios de éste método se describieron hace veinticinco años pero no tuvo aplicación universal hasta que Sthal generalizó el procedimiento e indicó sus aplicaciones en el año de 1958.

La identificación de la Codefina y/o sus sales por "Cromatografía en Capa Fina" se considera como una Técnica más de confirmación.

La codefina es un alcaloide que se extrajo por vez primera por el químico francés Robiquet quien derivó su nombre de la palabra griega Kódeia que significa "Cabezuela de Adormidera".



QUIMICA DE LA CODEINA: La molécula de la codefina contiene un puente de oxígeno que funciona como eter óxido, un doble enlace entre los carbonos 7 y 8, posee un grupo hidróxilo en el carbono 6 (sobre un anillo alfciclico), tanto la codefina como los demás alcaloides fenantrénicos derivan químicamente de la morfina y al sustituir el hidrógeno del grupo hidróxilo fenólico del carbono 3 por un metilo automática

mente se forma la codeína, de ahí que la codeína sea la metilmorfina.

OBTENCION: Como ya se dijo la codeína se extrae del opio, en cantidades muy pequeñas (0.7-2.5%) que no bastan para satisfacer la demanda de este agente medicinal. De ahí que hay que derivarla de la morfina, es decir metilando ésta última de la manera siguiente:

El agente metilante que se usa generalmente es el hidróxido de feniltrimetilamonio, el cual se prepara por separado a partir del metil sulfato ó cloruro de feniltrimetilamonio, sales que se obtienen a su vez con el tratamiento de la dimetilanilina con el sulfato dimetfilico ó cloruro de metilo respectivamente.

La metilación se lleva a cabo de la manera siguiente: Se disuelve la morfina seca en solución alcohólica de hidróxido de potasio, se añade la cantidad requerida del agente metilante y se calienta la solución a unos 130°C para que se efectúe la reacción, luego se enfría y se agrega agua, se acidifica con ácido sulfúrico y se separa la dimetilanilina, luego se extrae el alcohol por destilación. Después se hace un tratamiento con una solución de sosa cáustica y precipita la codeína.

Aparte del agente metilante que se describió se puede hacer uso de otros agentes metilantes tales como, el yoduro de metilo, sulfato doble de metilo y sodio ó algun otro metal, nitrosometilmetano; diazometano, sulfato dimetfilico, bencensulfonato de metilo.

Una vez obtenida la codeína se pueden preparar sus sales como son las siguientes:

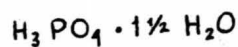
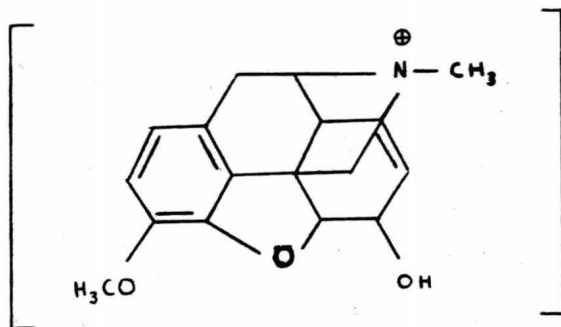
Clorhidrato de Codeína

Fosfato de Codeína

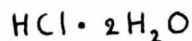
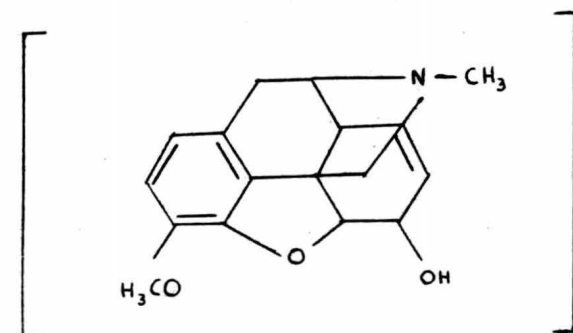
Bitartrato de Dihidrocodeína

Bitartrato de Dihidrocodeína, etc.

Tanto el clorhidrato como el fosfato de codeína se preparan por cristalización de la disolución de la codeína en el ácido clorhídrico (en el caso de clorhidrato de codeína), en el ácido fosfórico (en el caso de fosfato de codeína, y alcohol.

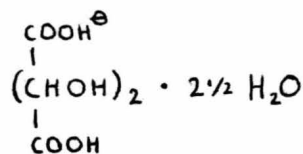
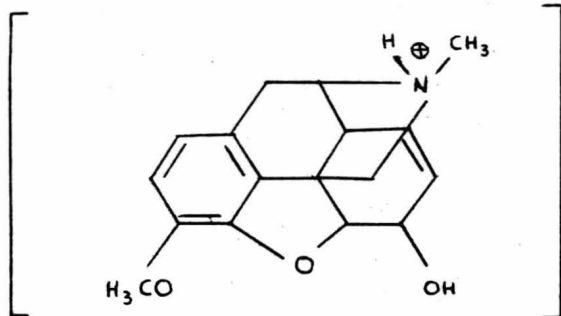


Fosfato de Codeina

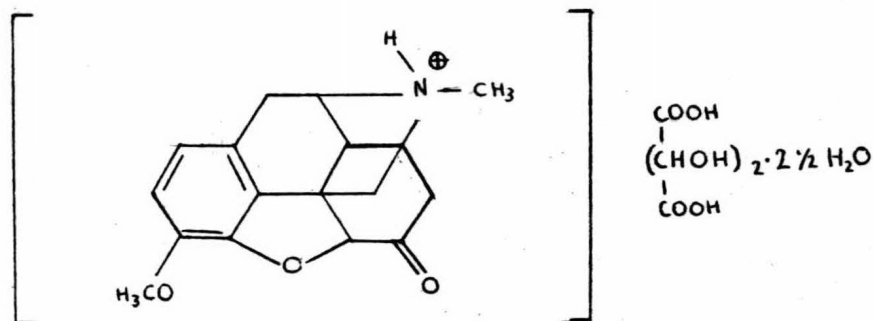


El Bitartrato de dihidrocodeína se prepara por la reducción de la codeína o neopina.

Bitartrato de Dihidrocodeína



El bitartrato de dihidrocodeinona se prepara por la reagrupación catalítica de la codeína ó la hidrólisis de la dihidrotebafina.



PROPIEDADES: La codefna se presenta en forma de cristales incoloros ó blancos, ó en forma de -- polvo cristalino blanco, de sabor amargo, en el -- aire muestra lentamente una eflorescencia, es alte-- rada por la luz, se deshidrata por desecación a -- 80°C y se funde a unos 154-158°C, es levógira y su rotación específica en ácido o en alcohol es de -- -137 y en cloroformo es de -112 . En solución acuosa saturada la codefna dá una reacción alcalina y el pH de la solución es de 9.8 aproximadamente.

Un gramo de codefna se disuelve en 120 ml. de agua, 2ml. de alcohol, 0.5 ml. de cloroformo, 50ml. de éter, 20 ml. de benceno. Cuando se calienta la codefna en suficiente cantidad de agua para que se efectúe la solución total, se funde en gotas oleaginosas que se cristalizan al enfriarse.

El Clorhidrato de Codefna, se presenta en forma de polvo microcristalino, inodoro. Se funde a - 280°C con alguna descomposición. Un gramo se disuelve en 20 ml. de agua, en 1 ml. de agua hirviendo, en 180 ml. de alcohol. En solución acuosa dá una reacción ácida, el pH de la solución es de 5.

El Fosfato de Codeína, se presenta en forma de cristales aciculares finos de color blanco, ó polvo cristalino blanco, es inodoro, con exposición al aire, fácilmente pierden agua, se altera con la luz. Su solución es ácida y levógira. Un gramo de fosfato de codeína se disuelve en 2.5ml. de agua, en 325 ml. de alcohol, en 0.5 ml. de -- agua caliente (80°C) y en 125 ml. de alcohol hirviendo.

El Bitartrato de Dihidrocodeína, se encuentra en forma de polvo microcristalino blanco, inodoro, se descompone con la luz, es muy soluble en agua, poco soluble en alcohol, insoluble en éter - y cloroformo.

El Bitartrato de Dihidrocodeinona, se encuentra en forma de finos cristales de color blanco, ó polvo cristalino muy fino, se altera con la luz. - Un gramo de bitartrato de dihidrocodeinona se disuelve en 16 ml. de agua, poco soluble en alcohol y es insoluble en éter y cloroformo.

La codeína y sus sales deben conservarse en envases firmemente tapados que los protejan de la luz.

Algunas reacciones de identificación: La mayor parte de los reactivos que precipitan a los alcaloides también precipitan a la codeína y sus sales, dentro de los cuáles se encuentran los siguientes:

- Reactivo de Mayer
- Reactivo de Wagner
- Reactivo de Millan
- Reactivo de Krant
- Reactivo de Marme

Acido Pícrico

Cloruro de Oro

Cloruro de Platino

Yoduro de Potasio

Acido silicotungstico *añad*

De estos se mencionan algunos tales como:

El de Marme, precipita las soluciones de la codefna o sus sales aunque estan muy diluidas se forma rápidamente o casi de inmediato un precipitado amorfo circular con masas plateadas que cristalizan en forma de rosetas ascuras de pequeñas líneas.

Con el Reactivo de Wagner. Con este reactivo la codefna o sus sales nos van a dar un precipitado café rojizo. Pero si la solución tiene una concentración de 1.200 o más concentrada se formarán lentamente -- placas largas ramificadas de color amarillo.

Con el Yoduro de Potasio: Con este reactivo las soluciones de codefna o sus sales cristalizarán obteniendose cristales en forma de agujas alargadas, con frecuencia se formarán masas en una solución con una concentración de 1:50. Estos cristales se forman directamente sin dar primero ningún precipitado amorfo.

Con el Tiocianato de Amonio: Este reactivo en presencia de codefna o sus sales formará varillas agrupadas en forma de rosetas puntiagudas en los extremos, la solución debe de tener una concentración de una solución al 1%.

Tambien se mencionan reacciones de Desarrollo de Color como las que se efectúan con los reactivos siguientes:

Reactivo de Marquis: Este es un reactivo general para los alcaloides del opio, produce un color violeta rojizo que cambia a morado en presencia de la codeína o sus sales.

Con el Acido Nítrico concentrado sobre el material sólido (tabletas pulverizadas) se producirá un color naranja que cambia a amarillo cuando el sólido se disuelve.

Reactivo de Froedhe: En presencia de este reactivo la codeína o sus sales darán un color verde que cambia lentamente a azul verdoso.

FARMACOLOGIA: 1o. Absorción. La codeína se absorbe en el tracto digestivo pero muy lentamente, cuando se administra por vía oral o rectal, esto se debe a que la codeína contiene una base bastante fuerte y en medio intestinal las sales de la codeína liberan las base bien ionizadas, y la porción liposoluble es la que atraviesa las membranas liposolubles digestivas. La codeína con un PH de 8.2 se ioniza -- menos en el intestino y se absorbe mejor, y por esto mismo vemos que la potencia de la codeína o sus sales es inferior por Vía digestiva. Pero por las vías parenteral, subcutánea e intramuscular la absorción es más rápida y completa.

METABOLISMO: Una vez que es absorbida la codeína una pequeña cantidad de ésta se distribuye en los tejidos y es metabolizada principalmente en el hígado donde es demetilada en O-CH₃, y en N-CH₃, transformándose en morfina y en norcodeína, éstos metabolitos se van a conjugar con el ácido glucóronico en el hígado. La excreción es rápida cerca de las dos -

terceras partes del material total administrado es excretado, y la excreción completa se realiza a -- las veinticuatro horas de haber sido administrado. Aunque quedan huellas de alcaloides conjugados que se pueden detectar después de varios días.

TOXICIDAD: La codeína o sus sales a dosis elevadas provocan en general un estado de excitación con convulsiones sobre todo en los niños, pero no lleva a la muerte pues nunca se produce una intensa depresión respiratoria. Tiene menor efecto sobre las vías gastrointestinal y urinaria y sobre, la pupila, provoca menos náuseas y estreñimiento que la morfina y causa menos necesidad que ésta.

USOS: La codeína o sus sales son analgésicos, y antitusivos muy importantes, en dosis terapéuticas - normales tienen acción sedante y analgésica, a grandes dosis producen tolerancia y dependencia. Se utilizan ampliamente para aliviar dolores moderadamente intensos, también en la llamada "Tos Improductiva" - es decir una tos sin expectoración de origen farin-* golaríngeo y en la bronquitis aguda. Aunque son agentes antitusivos potentes el bitartrato de dihidrocodeinona es todavía más potente nada más que -- también es más adictivo que la codeína.

DOSIS: La dosis usual de la codeína es de 30 - mg. al día.

La dosis usual de clorhidrato de codeína va de 20 a 50 mg.

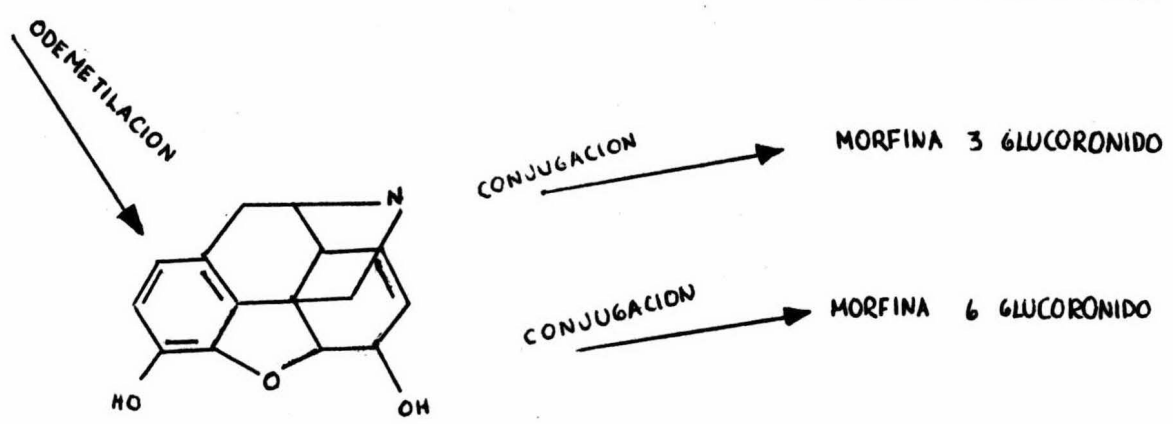
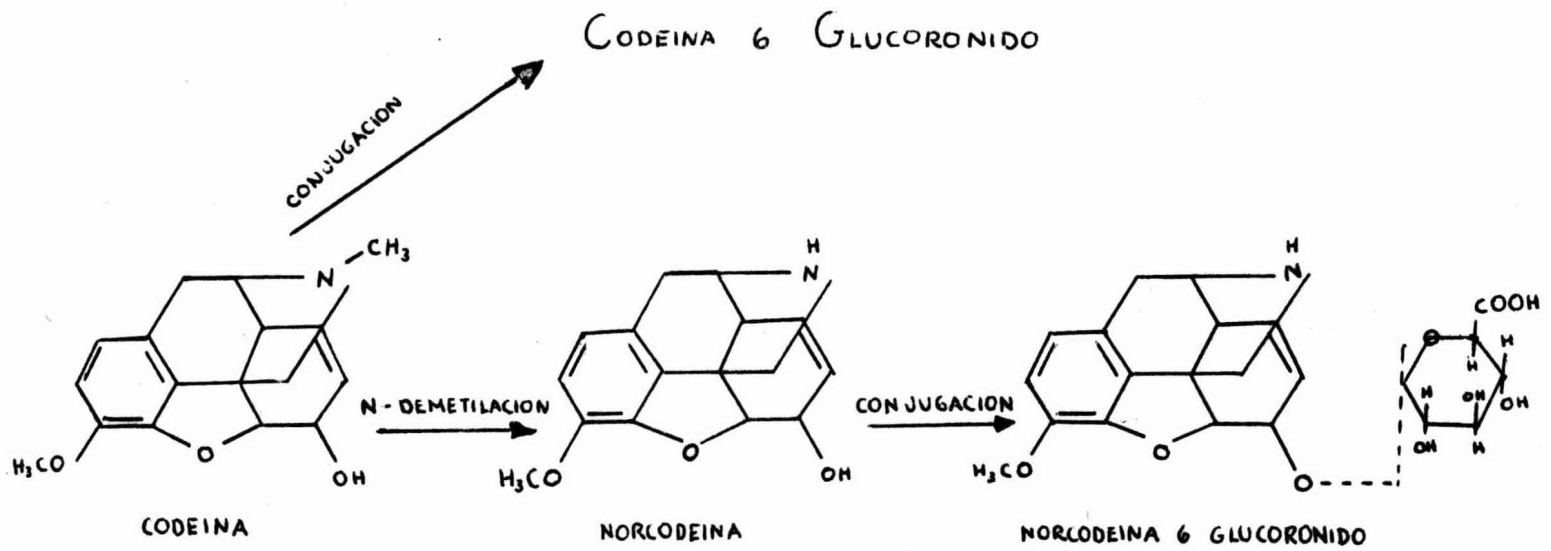
La dosis usual de Bitartrato de Dihidrocodeína es de 30 mg. lo mismo que para el fosfato de codeína.

La dosis usual de Bitartrato de dihidrocodeinona es de 5 mg. por vía oral.

TOLERANCIA: La codeína desarrolla tolerancia por su empleo repetitivo principalmente en sus acciones depresoras centrales y su toxicidad. La tolerancia se manifiesta en el hombre presentando los efectos correspondientes a la acción depresora central, analgésica, sueño, depresión respiratoria. Los adictos presentan constipación y miosis. El mecanismo de acción de la tolerancia a la codeína o a sus sales es un fenómeno celular, las células del sistema nervioso central se acostumbran a funcionar en presencia de una concentración de codeína o sus sales, que normalmente deprime su actividad. - Pero no se conoce la causa de ésta tolerancia celular.

DEPENDENCIA: La codeína produce dependencia o si se quiere adicción encontrándose dentro de las "drogas" más importantes para engendrar necesidad pero raras veces es utilizada porque produce poca euforia y además - por necesitarse dosis muy altas. no

110 Como la codeína y sus sales son susceptibles de engendrar necesidad además es por eso que se encuentran controladas por el Artículo 290 del Capítulo VIII del Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos. no



METABOLISMO DE LA CODEINA

TECNICA APLICADA.

Esta técnica consiste en una serie de pasos que a continuación se exponen:

1.- Extracción de las sales de Codeína de las tabletas.

Las sales de codeína que se van a extraer son:

Clorhidrato de Codeína

Fosfato de Codeína

Bitartrato de Dihidrocodeína

Bitartrato de Dihidrocodeinona.

Primeramente se trató de extraer las sales de codeína de las tabletas por solventes orgánicos de soluciones alcalinas y no dió resultado, pero como todas las técnicas empiezan con la disolución de las tabletas en un disolvente, en este caso el disolvente que se usó fué el agua, a esta disolución se le hizo la prueba de los alcaloides para ver si estaba presente la codeína en éstas tabletas. Esta prueba consiste en agregar unas gotas de solución de lugol a la disolución problema, si se encuentran presentes los alcaloides se forma un precipitado rojo ladrillo, esto es lo que le da positividad a la prueba.

Como se ve la Técnica de Extracción que se empleó es muy sencilla ya que consiste en la disolución de la tableta en 5 c.c. de agua, posteriormente se filtra esta disolución quedando en el papel filtro el excipiente de la tableta y en el filtrado la sal de codeína en solución.

2.- Preparación de Placas. En este trabajo se prepararon placas por Capa Compacta, éstas capas compactas se preparan aplicando una papilla previamente hecha sobre portaobjetos, para conseguir limpieza de las placas, éstas se conservan en una solución de carbonato sódico enjuagándose con agua muy bien antes de su uso. Es escencial para conseguir los mejores resultados, asegurar -- que la capa sea uniforme.

Normalmente las papillas se hacen con agua, el mayor problema en ésta técnica es conseguir una consis--tencia correcta, si la papilla es demasiado diluída -- correrá rápidamente dando lugar a capas excesivamente - finas, pero si por el contrario es muy espesa se extien de muy difícilmente, siendo fácil obtener líneas o gru--mos antes de extender la placa, la papilla debe prepa--rarse en un homogenizador. El extendido de las placas - puede hacerse por una serie de Métodos. El que se usó - en este trabajo consiste en colocar los portaobjetos -- del mismo grosor en hileras sobre un soporte especial, (una placa de vidrio grande) la papilla se extiende con un cargador, en éste cargador se coloca la papilla, y - ésta se descarga por el fondo y se desliza a lo largo - de las placas y forma una película de un espesor deter--minado, el espesor habitual de las capas suele ser de - 0.25 mm., capas más finas dan separaciones más rápidas pero menos eficaces.

Habiendo preparado las placas, el paso siguiente - es el secado, éste se consigue dejando las placas en -- contacto con la atmósfera durante cierto tiempo, ésta - operación recibe el nombre de "Desactivado".

También en este trabajo se usaron Cromatofolios PL, que se recortaron al tamaño de un portaobjetos, éstos - cromatofolios están hechos de silicagel F₂₅₄ con un espesor de 0.25 mm.

3.- Elección del Sistema. La elección del sistema va a depender de la naturaleza del compuesto que se va a separar y del material en que la separación va a llevarse a cabo, una regla general para la elección del sistema es la comparación de la polaridad del sistema y la de la sustancia que se desea separar.

En este trabajo se emplearon diferentes sistemas - según la sal de codeína de que se trate.

4.- Aplicación de la Muestra. Las muestras se deben aplicar con un capilar sobre la línea base, dejando evaporar el sistema, la evaporación del sistema en capa fina es tan rápida que no es necesario el empleo de un secador. Pueden aplicarse varias gotas sobre la misma mancha dejando evaporar el sistema entre cada aplicación. - El volumen de la muestra suele ser de 1 microlitro, en este trabajo se empleó un volumen de muestra de 1 a 5 microlitros, variando la cantidad de muestra de acuerdo - con la sal de codeína de que se trate.

5.- Desarrollo de las Placas. El desarrollo de las placas se lleva a cabo en cubetas por el Método Ascendente. En el interior de la cubeta se colocan 2.5 ml. - del sistema, y se espera a que se sature la cámara. El tiempo de saturación de la cámara es de 25 a 50 minutos dependiendo de la sal de codeína de que se trate. Después de este tiempo de saturación se introduce la placa dentro de la cámara. Durante el desarrollo no debe moverse - la cámara.

Al desarrollar estas placas se deja que el sistema ascienda unos 6.5 cm. por encima del origen y - se saca la placa. El frente del sistema se marca cuidadosamente con un lápiz de punta fina y se deja evaporar la placa.

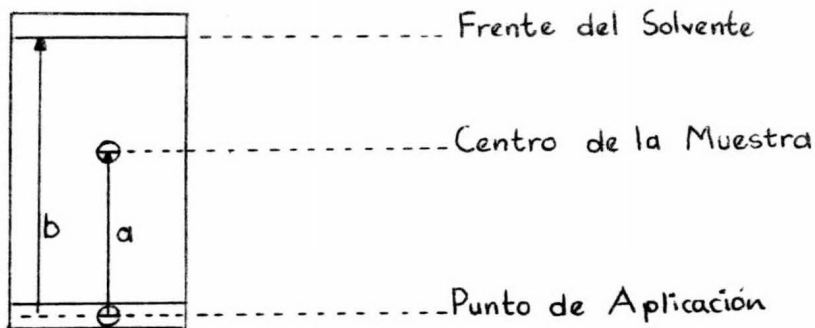
En seguida se pasa al:

6.- Revelado de la placa. Como las placas que - se utilizaron en este trabajo llevan sustancias fluorescentes como aditivos para el revelado de los compuestos, éstos se localizan por la aparición de manchas que absorben el ultravioleta, siendo éste método el más sencillo para localizarlas.

7.- Cálculo del R_f. El movimiento relativo de -- las sustancias respecto al sistema en una Cromatografía en Capa Fina es constante y característico de la sustancia, y se calcula de la siguiente manera:

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida por la sustancia problema}}{\text{Distancia recorrida por el sistema}}$$

Ver la siguiente Figura:



$$R_f = \frac{a}{b}$$

PARTE EXPERIMENTAL.

1.- Material Empleado:

- a).- Placas del tamaño de un portaobjetos de silicagel F₂₅₄.
- b).- Cámaras para el desarrollo de las -- placas.
- c).- Capilares.
- d).- Una lámpara de luz ultravioleta de -- una longitud de onda de 265 milimicras.
- e).- Diversos Sistemas.

2.- Desarrollo de la Técnica. Para el fosfato de Codeína se usaron los siguientes sistemas, - con un tiempo de saturación de 25 minutos.

SISTEMA 1

Amoniaco:	2.5 ml.
Benceno:	2.5 ml.
Ciclohexano:	2.0 ml.
Etanol:	1.0 ml.

SISTEMA 2

Metanol:	2.5 ml.
Acetona:	2.5 ml.
Glicerina:	0.015 ml.

SISTEMA 3

Ciclohexano:	5.0 ml.
Cloroformo:	4.0 ml.
Amoniaco:	1.0 ml.

SISTEMA 4

Ciclohexano:	5.0 ml.
Acetona:	4.0 ml.

SISTEMA 5

Benceno: 5.0 ml.

Acetona: 4.0 ml.

De los sistemas aquí empleados se obtuvo una mejor separación con el sistema 4 y con el sistema 5, de tal manera que con estos sistemas se trabajó.

Para el Bitartrato de Dihidrocodeína se emplearon todos estos sistemas y además un sexto sistema.

SISTEMA 6

Cloroformo: 4.0 ml.

Acetato de Etilo: 1.0 ml.

Amoniaco: 10 gotas.

De los sistemas aquí empleados se obtuvo una mejor separación con el sistema 5 modificado es decir:

Benceno: 4.0 ml.

Acetona: 5.0 ml.

Con este sistema (Benceno; Acetona) las manchas - se separan casi a la misma distancia y para que nosotros podamos distinguir de que sal (Fosfato de Codeína, Bitartrato de Dihidrocodeína) se trata, menos que al - revelarse la mancha del bitartrato de Dihidrocodeína se ve demasiado intensa.

Para el Bitartrato de Dihidrocodeinona se emplearon los sistemas 4, 5 y además los siguientes sistemas con un tiempo de saturación 50-75 minutos.

SISTEMA 7

Etanol: 6.0 ml.

Ac. Acético Glacial: 3.0 ml.

Agua: 1.0 ml.

SISTEMA 8

Etanol: 6.5 ml.

Dioxano: 3.5 ml.

Benceno: 4.0 ml.

Amoniaco: 0.85 ml.

SISTEMA 9

Cloroformo: 2.5 ml.

Dioxano: 6.0 ml.

Acetato de Etilo: 1.0 ml.

Amoniaco: 5.0 ml.

SISTEMA 10

Metanol : 6.0 ml.

Butanol: 1.5 ml.

Benceno: 1.0 ml.

Agua: 1.0 ml.

SISTEMA 11

Acetato de Etilo: 9.0 ml.

Etanol: 1.0 ml.

De los sistemas aquí empleados se obtuvo mejor separación con los sistemas 8 y 9, nadamás que se trabajó con el sistema 9, debido a que se requiere menos tiempo de saturación para que se efectúe la separación, con el sistema 8 se requieren 75 minutos y para el sistema 9 se requieren **únicamente** 50 minutos.

Para el Clorhidrato de Codeína se emplearon los sistemas 4, 5, 8 y finalmente el sistema 9 modificado es de cir:

Cloroformo: 3.5 ml.

Dioxano: 6.0 ml.

Acetato de Etilo: 1.0 ml.

Amoniaco: 4.0 ml.

Dando éste último una mejor separación, con un tiempo de saturación de 50 minutos.

RESULTADOS.

Con una cantidad de muestra de 1 microlitro, el fosfato de codefna y con un tiempo de saturación de 25 minutos dió una buena separación con el sistema - 4 dando los siguientes Rf:

- 1.- 0.30
- 2.- 0.32
- 3.- 0.31
- 4.- 0.325
- 5.- 0.305
- 6.- 0.304
- 7.- 0.31
- 8.- 0.302
- 9.- 0.31
- 10.- 0.315

Por lo que se estableció un Rf promedio, que --
fué de 0.31

Y con el sistema 5 nos dió los siguientes Rf:

- 1.- 0.609
- 2.- 0.609
- 3.- 0.593
- 4.- 0.60
- 5.- 0.61
- 6.- 0.589
- 7.- 0.59
- 8.- 0.57
- 9.- 0.567
- 10.- 0.60

Por lo que se estableció un Rf promedio, que -
fué de 0.59-0.60.

Con una cantidad de muestra de 2 microlitros,
el Bitartrato de Dihidrocodefna y con un tiempo de
saturación de 25 minutos, dió una buena separación
con el sistema 5 modificado, dando los siguientes -
Rf:

- 1.- 0.609
- 2.- 0.609
- 3.- 0.602
- 4.- 0.601
- 5.- 0.597
- 6.- 0.603
- 7.- 0.65
- 8.- 0.66
- 9.- 0.655
- 10.- 0.593

Por lo que se estableció un Rf promedio que fué
de 0.61-0.62.

Con una cantidad de muestra de 5 microlitros el
Bitartrato de Dihidrocodeinona y con un tiempo de sa-
turación de 50 minutos, dió una buena separación con
el sistema 9 dando los siguientes Rf:

- 1.- 0.19
- 2.- 0.18
- 3.- 0.18
- 4.- 0.15
- 5.- 0.23
- 6.- 0.16
- 7.- 0.25
- 8.- 0.17
- 9.- 0.20

10.- 0.185

Por lo que se estableció un Rf promedio que fué de 0.18.0.19.

Con una cantidad de muestra de 2 microlitros, - el Clorhidrato de Codefna y con un tiempo de saturación de 50 minutos, dió una buena separación con el sistema 9 modificado dando los siguientes Rf:

1.- 0.39

2.- 0.34

3.- 0.38

4.- 0.40

5.- 0.29

6.- 0.401

7.- 0.30

8.- 0.273

9.- 0.40

10.- 0.401

Por lo que se estableció un Rf promedio que fué de 0.37-0.38-.

SALES DE CODEINA	CANTIDAD DE MUESTRA	SISTEMAS	TIEMPO DE SATURACION	R _f
FOSFATO DE CODEINA	1 microlitro	<u>SISTEMA (A)</u> Ciclohexano : 5.0 ml Acetona : 4.0 ml	25 min	0.31
		<u>SISTEMA (5)</u> Benceno : 5.0 ml Acetona : 4.0 ml	25 min	0.59 d 0.60
BITARTRATO DE DIHIDROCODEINA	2 microlitros	<u>SISTEMA (5) Modificado</u> Benceno : 4.0 ml Acetona : 5.0 ml	25 min	0.61 d 0.62
BITARTRATO DE DIHIDROCODEINONA	5 microlitros	<u>SISTEMA (9)</u> Cloroformo : 2.5 ml Dioxano : 6.0 ml Acetato de Etilo : 1.0 ml Amoniac : 5.0 ml	50 min	0.18 d 0.19
CLORHIDRATO DE CODEINA	2 microlitros	<u>SISTEMA (9) Modificado</u> Cloroformo : 3.5 ml Dioxano : 6.0 ml Acetato de Etilo : 1.0 ml Amoniac : 4.0 ml	50 min	0.37 d 0.38

RECOPIACION DE DATOS OBTENIDOS EN LA PRACTICA

CONCLUSIONES.

Del trabajo presentado aquí podemos concluir lo siguiente:

- 1.- Que el Método de Cromatografía en Capa Fina es una técnica sencilla y rápida.
- 2.- De bastante confiabilidad.
- 3.- Es un Método Actualizado.
- 4.- Requiere cantidades pequeñas de muestra.
- 5.- El Material empleado es de bajo costo.
- 6.- Para el desarrollo de la técnica se requiere de un tiempo corto.
- 7.- Se obtiene buena separación de las sales de codeína y
- 8.- Por lo tanto se pueden identificar perfectamente.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- The actions and uses of drugs. Cutting's Handbooks of Pharmacology. 4a. Ed. New York Dean, School of Medicine, and professor Pharmacology, University de Hawai.
- 2.- The American Chemical Society. Presents a New -- Acs. short course and Chromatography. Analysis of Drugs. January 13, 4. 1973. Dr. Harold M. Mc. Nair professor of Analytical Chemistry. Virginia Polytechnic Institute.
- 3.- Basic Training Program for Forensic drug Chemists. U.S. Department of Justice. Bureau of Narcotics and dangerous drugs.
- 4.- Cromatograffa en Capa Fina, Discursos, Ensayos, - Conferencias.
- 5.- La Detección de Estupefacientes, Sustancias Sico--trópicas y de toxicómanos. Guía para los funcionarios de Policía y otros agentes de la Autoridad. - Naciones Unidas 1973.
- 6.- Di Palma Joseph R. Drill's Pharmacology in Medicine, 3a. Ed. 1965.
- 7.- Drug of Choice, 1974-1975.
- 8.- La Fabricación de los alcaloides. Dr. Julius - - Schwyzer. La Casa de España en México. VErsión Española de Antonio Madinaveitia.1941.
- 9.- Farmacología. Litter Manuel, Buenos Aires 1961.
- 10.-Introducción a la Cromatograffa. David Abott y R.S. Andrews 2a. Ed. 1970.

- 11.- Isolation and Identification of Drugs E.G.C. Clarke. The Pharmaceutical Press.
- 12.- Journal of Chromatographic Sciences Special -
Ine. "Analysis of Drugs abuse" (May, 1972).
- 13.- The Merck Index 8a. Ed An Encyclopedia of --
Chemicals and Drugs Published by Merck and -
CO., Inc. 1968.
- 14.- Methods of Analysis for Alkaloids, Opiates, -
Marihuana, Barbiturates and Miscellaneous drugs.
Reprinted by the Bureau of Narcotics and Dan--
gerous drugs. U.S. Departament of Justice.
- 15.- Quantitative Paper and Thin Layer Chromatogra-
phy. Egon Sthal.
- 16.- Remington's Practice of Pharmacy, Ed. Inc. - -
Chief, Eric. W. Martin 13a. Ed. Easton, Penna,
Mack, Public. 1965.
- 17.- A Textbook of Pharmaceutical Analysis Kenneth A.
Connors.