

CERCETĂRI COMPARATIVE PENTRU IDENTIFICAREA ALCALOIZILOR SECUNDARI ÎN SĂRURILE DE CHININĂ

L. Mártonfi, I. Formanek, S. Neumann

În legătură cu pregătirea proiectului monografiei pentru Chininum sulfuricum, ne-am ocupat și de problema examinării impurităților cu alcaloizi secundari. Am avut posibilitatea să studiem 14 farmacopei, dintre care: una folosește metoda cu cromat de potasiu a lui de Vrij; una metoda cu oxalat de potasiu; două folosesc cite o variantă a metodei cu sulfat de potasiu. Celelalte 10 farmacopei — printre care a VII. română — folosesc cite o variantă a probei Kerner—Weller cu amoniac. În urma studierii în prealabil pe cale teoretică și în parte pe cale experimentală a metodelor, am găsit că cele mai corespunzătoare ar fi metodele cu amoniac și cele cu sulfat de potasiu, de care ne-am ocupat apoi mai amănunțit.

După metoda F. R. VII., se încălzește 1,8 g de chinină sulfurică cu 20 ml apă la 60—65° timp de 15 minute, se răcește și agitând din când în când, se menține timp de 2 ore la temperatura de 15°, după aceasta se filtrează printr-un filtru de pînză de 100 cm², iar apoi printr-un filtru de hîrtie cu diametrul de 7. cm. La 5 ml filtrat la 15°, se adaugă 7 ml amoniac 10%. Precipitatul care se formează la început, trebuie să se dizolve complet, iar lichidul trebuie să rămînă limpede.

Metodele cu amoniac din alte farmacopei se deosebesc esențial numai prin aceea că folosesc diferite cantități de chinină și amoniac. În funcție de aceste cantități, se stabilește și condiția, careia trebuie să-i corespundă conținutul de alcaloizi secundari, deoarece metoda cu amoniac se bazează pe faptul că sulfatul de chinină este mult mai puțin solubil în apă, decît sulfatul alcaloizilor secundari (chinidină, cinconină, cinconidină), dar între solubilitatea bazelor respective nu este o diferență așa de mare. Din soluția saturată de chinină sulfurică, după adăugare de amoniac, chinina bazică (și bazele alcaloizilor secundari) precipită, acest precipitat însă trebuie să se dizolve într-o cantitate determinată de amoniac.

După varianta întâi a metodei cu sulfat de potasiu, se dizolvă 0,85 g chinină sulfurică, anhidrică, în 50 ml apă fierbinte, se răcește repede și se completează la 51 g. Se adaugă 5 g sulfat de potasiu pulverizat și se menține timp de 30 minute la temperatura de 20°, agitînd frecvent balonul. După aceasta se filtrează printr-un creuzet filtrant. La 20 ml filtrat se adaugă 6 ml apă și 1 picătură de NaOH 10% și se agită; soluția nu trebuie să se tulbure timp de un minut. După varianta a doua a metodei cu sulfat de potasiu, se dizolvă 0,50 g sulfat de chinină în 20 ml apă se adaugă 2,5 g sulfat de potasiu, se menține timp de 30 minute la temperatura de 19—21°, se filtrează, și la 10 ml din filtrat se adaugă 8 ml apă și 1 picătură NaOH 2 n. Metoda cu sulfat de potasiu se bazează pe faptul că sulfatul de chinină, în prezența sulfatului de potasiu, este foarte puțin solubil în apă, în timp de alcaloizii secundari se dizolvă ușor și, după înlăturarea efectului tulburător al chininei, prin diluare cu apă — precipită cu NaOH.

Scopul lucrării noastre este experimentarea factorilor care influențează exactitatea metodelor, compararea metodelor și pe baza constatărilor stabilirea unui procedeu pentru F. R. VIII.

Partea experimentală.

I. Am experimentat capacitatea de adsorbție a filtrelor întrebuintate la metoda cu amoniac. Am pregătit soluția saturată de sulfat de chinină, pe care am filtrat-o în cantități de cite 25 ml prin filtrele de pînză și de hîrtie prescrise. Înainte și după filtrare am determinat conținutul în alcaloid. La fel am procedat și cu soluțiile de sulfat de chinidină și de cinconină, cu concentrație asemănătoare. Din rezultatele cuprinse în tabe-

lul Nr. 1 reiese, că la metoda cu amoniac, prin filtrare poate surveni o pierdere mai mare de 10% fapt care face îndoielnică exactitatea metodei. Înlăturarea acestei pierderi ar fi posibilă prin întrebuițarea unui filtru din sticlă.

Tabelul Nr. 1.

Sulfat de alcaloid	Conținutul de alcaloizi în soluție			Pierdere pânză	Pierdere hîrtie	Total
	Înainte de filtrare	Filtrat prin pânză	Filtrat prin hîrtie			
Chinină	0,146%	0,143%	0,130%	1,91%	11,23%	13,15%
Chinidină	0,186%	0,173%	0,179%	7,08%	3,91%	10,99%
Cinconină	0,141%	0,134%	0,132%	4,81%	6,79%	11,60%

2. Am studiat influența temperaturii asupra sensibilității metodei cu amoniac. Am făcut soluții saturate de sulfat de chinină la 16, 18, 20, 23 și 25° și întrebuițînd cîte 5 ml soluție am determinat cantitatea de amoniac 10%, necesar la precipitarea și dizolvarea chininei bazice, cu exactitatea de 0,5 ml. Din rezultatele cuprinse în tabelul nr. 2 reiese că cantitatea de soluție de amoniac, necesară la precipitarea și dizolvarea chininei, scade relativ, în raport cu ridicarea temperaturii, adică scade și sensibilitatea metodei.

Tabelul Nr. 2.

Saturația	Conținutul în chinină al soluției saturate	Cantitatea de amoniac necesară la 5 ml soluție
15°	0,1596%	6 ml
18°	0,1792%	6 ml
20°	0,1820%	7 ml
23°	0,1984%	7 ml
25°	0,2028%	2 ml

3. Am experimentat influența amoniacului asupra solubilității chininei bază. La cîte 5 ml soluție saturată de sulfat de chinină am adăugat cantități crescînde de amoniac soluție și de la caz la caz am determinat cantitatea de apă necesară pentru dizolvarea chininei bază. Rezultatele cuprinse în tabelul nr. 3 arată că, mărind cantitatea de amoniac, crește în mare măsură și solubilitatea chininei bază și prin aceasta cantitatea de apă, adică cantitatea totală de apă și amoniac necesară pentru dizolvare scade. Din acesta reiese că prin depășirea cantității de amoniac scade sensibilitatea metodei.

Tabelul Nr. 3.

Soluția saturată de sulfat de chinină	Sol. de amoniac 10%	Cantitatea de apă necesară pentru dizolvare	Soluție de amoniac + apă
5 ml	0,5 ml	11,5 ml	12,0 ml
5 ml	1,0 ml	10,0 ml	11,0 ml
5 ml	2,0 ml	8,5 ml	10,5 ml
5 ml	3,0 ml	6,0 ml	9,5 ml
5 ml	4,0 ml	5,0 ml	9,0 ml
5 ml	5,0 ml	3,0 ml	8,0 ml
5 ml	6,0 ml	0,0 ml	6,0 ml

4. Am examinat efectul hidroxidului de sodiu asupra solubilității chininei bază. Am procedat în același fel ca și la metoda cu amoniac. Independent de cantitatea soluției de NaOH 10% adăugată pentru dizolvarea chininei, au fost necesare 12 ml de apă, ceea ce înseamnă, că hidroxidul de sodiu — spre deosebire de amoniac — scade solubilitatea chininei, dar diferența de solubilitate rezultată este egalată de conținutul de

apă al soluției de NaOH, adică soluția de NaOH, adăugată întimplător în exces, nu produce nici un inconvenient în mersul metodei.

Tabelul Nr. 4.

Soluția saturată de sulfat de chinină	Soluție de NaOH întrebunțată la precipitare	Cantitatea de apă necesară pt. dizolvare
5 ml	1 picăt.	12 ml
5 ml	1 ml	12 ml
5 ml	2 ml	12 ml
5 ml	3 ml	12 ml
5 ml	4 ml	12 ml

Am efectuat determinări comparative după F. R. VII. metoda cu amoniac și după variantele întâia și a doua a metodei cu sulfat de potasiu, pentru constatarea sensibilității acestora.

Am examinat după metodele acestor farmacopei sulfatul de chinină din comerț pur și apoi cu impurități de 0,10, 0,20 și 0,25% de alcaloizi secundari, adăugați de noi. Din rezultatele cuprinse în tabelul nr. 5 reiese că după metoda din F. R. VII și după a doua variantă a metodei cu sulfat de potasiu, am putut identifica 0,25%, iar după prima variantă a metodei cu sulfat de potasiu 0,20% alcaloizi secundari adăugați de noi.

Tabelul Nr. 5.

	F. R. VII.	Metoda cu sulfat de potasiu	
		Varianta 1.	Varianta 2.
Chinină sulfurică	—	—	—
Chinină sulfurică + 0,10% alcaloizi sec.	—	—	—
Chinină sulfurică + 0,20% alcaloizi sec.	—	+	—
Chinină sulfurică + 0,25% alcaloizi sec.	+	+	+

Trebuie remarcat că datele cuprinse în tabelul nr. 5 exprimă numai în mod relativ sensibilitatea probelor, deoarece chinina din comerț conține și ea alcaloizi secundari.

În cursul lucrărilor noastre de control s-a dovedit, că metoda cu amoniac se poate întrebunța cu bune rezultate la identificarea alcaloizilor secundari, dar numai cu respectarea riguroasă a condițiilor de examinare prescrise. În caz că temperatura diferă de cea prescrisă, sau concentrația amoniacului variază, se pot ivi greșeli grave: chiar și capacitatea de adsorbție a filtrelor influențează exactitatea metodei. Dimpotrivă, la metoda cu sulfat de potasiu sursele de eroare sînt mai reduse, metoda este mai simplă, mai rapidă și din aceste motive o propunem pentru ediția a VIII-a a Farmacopeei Române.

Luînd în considerare rezultatele primei variante a metodei cu sulfat de potasiu și metoda de examinare a variantei a II, propunem următoarea metodă cu sulfat de potasiu, determinată și verificată de noi pe cale experimentală: într-un balon de 100 ml, în prealabil cîntărit, se dizolvă prin fierbere 0,50 g sulfat de chinină în 20 g apă; se completează conținutul balonului cu apă pînă la 20,5 g, dacă aceasta suferă pierderi — se răcește repede, se adaugă 2,5 g sulfat de potasiu pulverizat și agitînd din cînd în cînd se menține la temperatură de 19—21°; timp de 30 minute se filtrează printr-un creuzet filtrant (G 3). La 10 ml din filtrat se adaugă 5 ml apă și o picătură soluție de NaOH 10% și se amestecă ușor; soluția să nu se tulbure timp de un minut.

Această metodă prevede cerințe mai stricte decât cele prevăzută în F. R. VII. Credem că este motivată această rigoare, fiindcă sărurile de chinină din comerț, analizate de noi, corespund unor condiții superioare acesteia.

Metoda se poate întrebuița și la analiza chininei hidroclorice și hidrobromice, prin mărirea cantității de sulfat de potasiu, iar cu o neutralizare prealabilă o putem aplica și la analiza chininei bisulfurice și dihidroclorice.

Sosit la redacție: 2 aprilie 1960.

Bibliografia la autori.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДРУЖЕСТВЕННЫХ АЛКАЛОИДОВ У СОЛЯХ ХИНИНА

Мартонфи Л., Форманек Д., Найман С.

Авторы изучали способы для определения содружественных алкалоидов, встречающихся в солях хинина, особенно амначный и сернокалиевый способы.

Экспериментальным путем исследовали действие на чувствительность методов температуры, адсорбционной способности фильтров, аммония, употребляемого для получения осадка алкалоидов и NaOH.

Установили, что в способе сернокислого калия меньше возможности для ошибки проще и быстрее.

Рекомендуют для VIII Румынской Фармакопей экспериментальное выработанный и проверенный ими один из вариантов метода.

RECHERCHES COMPARATIVES POUR IDENTIFIER LES ALCALOÏDES SECONDAIRES DANS LES SELS DE QUININE

L. Mártonfi, Gy. Formanek, S. Neuman

On a étudié les procédés utilisés pour mettre en évidence les alcaloïdes secondaires des sels de quinine, en accordant une particulière attention aux procédés à base d'ammoniacque et sulfate de potasse. On a suivi par voie expérimentale l'effet que la température, la capacité d'absorption des filtres, l'ammoniacque et la NaOH, utilisées ces dernières pour la précipitation des alcaloïdes, exercent sur la sensibilité des procédés. Les auteurs concluent que la méthode à NaOH par rapport à celle ammoniacale est plus précise, plus simple et plus rapide. Ils proposent que l'une des variantes de ce procédé, élaborée et vérifiée par eux, soit introduite dans la Pharmacopée Roumaine VIII.