

IDENTIFICAREA MICROCRISTALOSCOPICĂ A ANESTEZICELOR LOCALE

L. Mártonfi, I. Formanek, Claudia Szánthó, Ștefania Neumann, I. Veréph

Procedul de identificare microcristaloscopică a medicamentelor atit de mult întrebuințat în ultimele decenii, a fost puțin folosit în cazul anestezicelor locale, cu toate că acestea formează o grupă foarte importantă și deș întrebuințată de medicamente. În lucrarea lor despre dozarea anestezicelor locale *Poethke* și colab. (1) se ocupă și cu identificarea microcristaloscopică a acestora, sub forma de reincecat. Dintre substanțele studiate de acești autori, numai novocaina este întrebuințată la noi. *Nikolics* (2, 3) comunică în lucrările sale despre identificarea oreintativă rapidă a medicamentelor, prin recristalizare din solvenți organici, și date referitoare la anestezină. Luind în considerare numărul redus de date găsite în literatura de specialitate, am crezut necesar să ne ocupăm în mod sistematic cu problema identificării anestezicelor locale și anume a acelor folosite și în țara noastră, adică: *anestezina* (p-aminobenzoat de etil), novocaina (chlorhidrat de p-aminobenzoil-dietilaminoetanol), dicaina (chlorhidrat de p-butilaminobenzoil-dimetilaminoetanol), precina (2-butoxi-dietilaminoetil-cincoinamidă) și xilocaina (chlorhidrat de N-dimetilamino-2, 6-dimetilacetanilidă).

Anestezicele locale studiate de noi dau prin recristalizare forme cristaline care diferă între ele fără a fi atit de caracteristice ca să poată servi drept bază pentru identificări microcristaloscopice, de aceea am întrebuințat reactivi de precipitare. Anestezicele locale fiind baze organice am ales o mare parte a precipitanților din grupa reactivilor generali de alcaloizi, între care: sarea Reinecke, unul dintre cei mai sensibili reactivi de precipitare, întrebuințat de mai mulți autori (1, 5, 6) și pentru identificări microcristaloscopice; nitroprusiatul de sodiu, recomandat de *Belikov* (4) ca reactiv de culoare care a fost întrebuințat de noi și drept reactiv microcristaloscopic (7); tiocianura de amoniu; diferiți complecși formați cu tiocianuri și ferocianură de potasiu, preconizați de *Burkat* (8) pentru identificarea diferitelor baze organice, precum și o serie de alți reactivi care am scontat că ar da reacții pozitive.

Partea experimentală

In cercetările preliminară orientative am experimentat 50 de reactivi, dintre care am selecționat cei 25 trecuți în tabelul nr. I. și care au dat reacții pozitive,

Tabelul I.

| Reactivi | Anestezina | Novocaina | Dicaina | Percaina | Xilocaina |
|--|------------|-----------|---------|----------|-----------|
| 1. Hidroxid de sodiu | CR | — | CR | CR | — |
| 2. Carbonat de amoniu | CR | — | CR | cr | — |
| 3. Nitrit de sodiu | — | — | cr | — | — |
| 4. Perclorat de sodiu | — | — | cr | CR | CR |
| 5. Bicromat de potasiu | — | — | CR | — | — |
| 6. Tiocianură de amoniu | — | — | CR | — | — |
| 7. Clorură mercurică | cr | — | am | am | am |
| 8. Acetat de sodiu | cr | — | — | cr | — |
| 9. Acetat de uranil | CR | — | — | — | — |
| 10. Sare Seignette | cr | — | — | cr | — |
| 11. Brom-bromură de potasiu | cr | CR | am | — | cr |
| 12. Iod-iodură de potasiu | cr | am | am | am | am |
| 13. Reactiv Marmé | CR | am | am | am | cr |
| 14. Reactiv Mayer | — | am | am | am | cr |
| 15. Reactiv Dragendorff | CR | am | am | am | am |
| 16. Nitroprusiat de sodiu | — | — | — | cr | — |
| 17. Ferocianură de potasiu | CR | am | CR | am | am |
| 18. Tetracloraurat de hidrogen | am | am | am | am | cr |
| 19. Sare Reinecke | CR | cr | cr | cr | am |
| 20. $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 + \text{NH}_4\text{SCN}$ | CR | — | CR | — | cr |
| 21. $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 + \text{NH}_4\text{SCN}$ | CR | — | am | am | cr |
| 22. $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 + \text{NH}_4\text{SCN}$ | — | — | CR | am | — |
| 23. Acid picric | CR | am | am | am | CR |
| 24. Acid stiftic | cr | cr | cr | am | cr |
| 25. Acid picrolonic | cr | — | am | am | — |

CR = precipitat cristalin

cr = precipitat amorf care în timp devine cristalin

am = precipitat amorf

— = fără precipitat

cel puțin cu unul dintre anestezicele locale studiate. Am considerat drept pozitive acele reacții, la care s-au obținut precipitate cristaline (CR în tabel) sau precipitate amorse, care însă în timp limitat au devenit cristaline (cr în tabel). Din rezultatele obținute reiese că tendința de a forma cristale este cea mai evidentă în cazul anestezinei (care dă reacție pozitivă cu 17 reactivi) și scade în ordinea: dicaină, xilocaină, percaină și novocaină, care dau reacții pozitive cu 11, 9, 6 respectiv cu 3 reactivi. Nu am considerat necesară descrierea tuturor reacțiilor pozitive, deoarece o parte dintre acestea sînt mai puțin caracteristice, iar altele sînt dificile. Tocmai de aceea am ales următorii cinci reactivi, care sînt destul de sensibili și totodată dau reacții caracteristice și ușor executabile:

— sare Reinecke — $[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4] \text{NH}_4\text{H}_2\text{O}$ — în soluție apoasă de 1%, proaspăt preparată;

— acid stiftic — 2, 4, 6-trinitrozorcaină — în soluție alcoolică de 1%;

— perclorat de sodiu, în soluție apoasă de 10%; 1.30 g acid percloric de

72% (Serva Heidelberg) se amestecă cu 10 ml hidroxid de sodiu 1 n; soluția are reacție acidă (pH 5);

— brom-bromură de potasiu, în soluție; 1 g bromură de potasiu se dizolvă în 10 ml apă de brom saturată;

— nitroprusiat de sodiu de 5%, în soluție acidă; 0,5 g $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ se dizolvă în 10 ml acid clorhidric 0,1 n.

Pentru a stabili condițiile optime de precipitare am întrebuințat la executarea reacțiilor soluții apoase de concentrații diferite (1% și mai diluate) ale substanțelor studiate, în afară de anestezină, a cărei soluție de 1% a fost făcută cu acid clorhidric 0,1 n, iar diluarea acesteia s-a făcut apoi cu apă. La executarea reacțiilor am procedat în modul următor: am picurat pe lamă cite o picătură, aproximativ de același volum, din soluția anestezielor de cercetat și din reactiv; am amestecat bine picăturile cu lamela, apoi le-am acoperit și le-am examinat la microscop cu o mărire de 100 de ori.

Descrierea reacțiilor

1. Cu sarea Reinecke

Anestezina formează în soluție de 1% cristale lamelare foarte caracteristice, de culoare roz (fig. 1 a). În soluție de 0,5% formează mai întâi un precipitat amorf în care, peste 5 minute, apar cristale caracteristice.

Novocaina formează în soluție de 1% imediat cristale aciculare aranjate în grămezi regulate destul de caracteristice (fig. 1 b). În soluție de 0,5% se precipită la fel, iar în soluții de 0,1—0,025 % cristalele apar cam peste 1 minut și sînt aranjate în formațiuni mai mari, ramificate stufos.

Dicaina și percaina dau în soluții de 1% precipitate amorfe, din care peste 2 minute se separă cristale aciculare, aranjate în grămezi mai puțin regulate și mai puțin caracteristice (fig. 1 c, d). În soluții de 0,5% cristalele apar imediat în cazul percainei, iar în cazul dicainei numai peste 10 minute.

Xilocaina formează un precipitat amorf în care numai după uscare apar cristale lamelare, de aceea am considerat reacția negativă.

2. Cu acidul stiftic

Anestezina formează în soluție de 1% cristale fine aciculare, aranjate în pămăufuri. Formațiile se dezvoltă mai frumos dacă se procedează în felul următor: pe lamă se picură mai întâi soluția de anestezină și peste ea reactivul; se lasă în stare de repaus 2—3 minute, apoi se acoperă cu lamela: cristalele apar după un interval de alte 2—3 minute (fig. 2 a). În soluțiile mai diluate cristalele apar mult mai târziu.

Novocaina formează în soluții de 1 și 0,5% imediat cristale stufos ramificate, iar în soluții mai diluate apar numai fragmente de cristale (fig. 2 b).

Dicaina formează în soluții de 1 și 0,5% precipitate amorfe în care peste 5 minute apar cristale rombice unite în formațiuni caracteristice ramificate (fig. 2 c). Se recomandă utilizarea picăturilor mici pentru a asigura formarea unui strat subțire de lichid între lamă și lamelă, deoarece în caz contrar cristalele apar mai greu.

Xilocaina formează în soluție de 1% un precipitat amorf în care peste un minut apar cristale subțiri drepte și formațiuni caracteristice încovoiate (fig. 2 d).


































3. Cu perclorat de sodiu


Dicaina formează în soluție de 1% un precipitat amorf din care se separă, peste cîteva secunde, formațiuni steliforme caracteristice. În soluție de 0,5% cristalele apar peste 5 minute (fig. 3 a).


Percaina dă în soluție de 1% reacție pozitivă numai cu reactivul neutralizat în prealabil cu hidroxid de sodiu 1 n, formînd imediat cristale aciculare foarte fine aranjate steliform, pe lingă care se observă și particule amorfe (fig. 3 b). Soluția de 0,5% dă o turbureală care se dizolvă, iar peste 5 minute se separă cristale mai bine dezvoltate.

Xilocaina în soluție de 1% tratată cu acest reactiv, nu se schimbă; însă datorită mișcării lamei apar peste cîteva secunde cristale aciculare care cresc foarte repede (fig. 3 c). În soluția de 0,5% cristalele apar peste 5 minute.

L. MĂRTONFI ȘI COLAB.: IDENTIFICAREA MICROCRISTALOSCOPICĂ
A ANESTEZICELOR LOCALE

| SUBST. | REACTIVI | CONCENTRAȚIA SOLUȚIILOR DE CERCETAT | | | |
|------------|------------------------|---|---|---|---|
| | | 1,0% | 0,1% | 0,01% | 0,001% |
| ANESTEZINA | SARE REINECKE |  |  | | |
| | ACID STIFNIC |  |  | | |
| | BROM-BROMURA DE POTAS. |  |  | | |
| NOVOCAINA | SARE REINECKE |  |  |  | |
| | ACID STIFNIC |  |  | | |
| | BROM-BROMURA DE POTAS. |  |  | | |
| DICAINA | SARE REINECKE |  |  | | |
| | ACID STIFNIC |  |  | | |
| | PERCLORAT DE SODIU |  |  | | |
| PERCAINA | SARE REINECKE |  |  |  |  |
| | PERCLORAT DE SODIU |  |  | | |
| | NITROPRUSIAT DE SODIU |  |  | | |
| XILOCAINA | ACID STIFNIC |  |  | | |
| | PERCLORAT DE SODIU |  |  | | |
| | BROM-BROMURA DE POTAS. |  |  | | |

 : DILUTIE OPTIMĂ

 : DILUTIE POTRIVITĂ

 : DILUTIE NEPOTRIVITĂ

Tabelul nr. 2.

L. MÁRTONFI ŞI COLAB. - IDENTIFICAREA MICROCRISTALOSCOPICA
A ANESTEZICELOR LOCALE



Fig. nr. 1. a): Anestezină cu sare Reinecke.



Fig. nr. 1. b): Novocaină cu sare Reinecke.



Fig. nr. 1. c): Dicaină cu sare Reinecke.



Fig. nr. 1. d): Percaină cu sare Reinecke.

L. MĂRȚONFI ȘI COLAB.: IDENTIFICAREA MICROCRISTALOSCOPICĂ
A ANESTEZICELOR LOCALE



Fig. nr. 2. a): Anestezină cu acid stiftnic.



Fig. nr. 2. b): Novocaină cu acid stiftnic.



Fig. nr. 2. c): Dicaină cu acid stiftnic.



Fig. nr. 2. d): Xilocaină cu acid stiftnic.



Fig. nr. 3. a): Dicaia cu perclorat de sodiu.



Fig. nr. 3. b): Percaină cu perclorat de sodiu.



Fig. nr. 3. c): Xilocaia cu perclorat de sodiu.



Fig. nr. 4. a): Anestezină cu brom-bromură de potasiu.

L. MĂRTONFI ȘI COLAB.: IDENTIFICAREA MICROCRISTALOSCOPICĂ
A ANESTEZICELOR LOCALE



Fig. nr. 4. b): Novocaină cu brom-bromură de potasiu.



Fig. nr. 4. c): Xilocaină cu brom-bromură de potasiu.



Fig. nr. 5.: Percaină cu nitroprusiat de sodiu.

4. Cu brom-bromură de potasiu

Anestezina formează în soluție de 1% un precipitat amorf din care se separă, peste 3 minute, cristale fine aciculare aranjate în mare parte steliform (fig. 4 a). Reacția este pozitivă și în soluție de 0,05%.

Novocaina formează în soluție de 1% imediat cristale aciculare aranjate în snopuri neregulate (fig. 4 b). Reacția este pozitivă și în soluție de 0,1%.

Xilocaina formează în soluție de 1 și 0,5% precipitate amorf din care se separă, peste 2 minute, cristale mărunte rombice (fig. 4 c).

5. Cu nitroprusiat de sodiu

Percaina nu se schimbă în soluție de 1%, însă peste un minut se separă cristale lungi aciculare și des aranjate. Soluția de 0,5% reacționează la fel (fig. 5 a).



Pentru efectuarea reacțiilor am găsit că diluția de 1% este cea mai corespunzătoare, deși în majoritatea cazurilor reacția este pozitivă și în diluții mai mari. Pentru a găsi limita diluției optime, am studiat concomitent în fiecare caz și influența diluției asupra reacțiilor și am constatat că reacția nu se schimbă pînă la o anumită diluție (diluție optimă); la o diluție mai mare prezintă o schimbare nesemnificativă care se manifestă prin apariția întârziată a cristalelor (diluția corespunzătoare). La diluții și mai mari, deși în unele cazuri reacția rămîne pozitivă, cristalele aparute sînt mai mare, inegal dezvoltate și mai puțin caracteristice (diluție necorespunzătoare). Tabelul nr. II cuprinde reprezentarea grafică a diluțiilor de mai sus.

Reacțiile descrise pot fi aplicate și la identificarea preparatelor injectabile de anestezice locale ale industriei noastre de medicamente, printre care și la *Procaină cu adrenalină* și *Xilină cu adrenalină*, deoarece adrenalina în concentrația acestora nu dăunează reacției.

Concluzii

Anestezina, novocaina, dicaina, percaina și xilocaina dau multe și variate reacții microcristaloscopice cu diferiți reactivi de precipitare, dintre care menționăm: sarea Reinecke, acidul stîfnic, percloratul de sodiu, brom-bromura de potasiu și nitroprusiatul de sodiu.

Pentru efectuarea reacțiilor soluția cea mai adecvată este concentrația de 1% a anestezicelor locale.

În soluție de 0,5% nu se observă nici o schimbare esențială în reacție; în soluții mai diluate însă, în majoritatea cazurilor, cristalele apar mai tîrziu și de multe ori în forme mai puțin caracteristice.

Dintre reacțiile stabilite relevăm următoarele ca fiind mai caracteristice: anestezina cu sare Reinecke și cu acid stîfnic; novocaina cu acid stîfnic și cu brom-bromură de potasiu; dicaina cu acid stîfnic și cu perclorat de sodiu; percaina cu perclorat de sodiu și cu nitroprusiat de sodiu; xilocaina cu acid stîfnic și cu brom-bromură de potasiu.

Cele mai sensibile sînt: brom-bromura de potasiu pentru anestezină; sarea Reinecke pentru novocaină și percaină; acidul stîfnic pentru dicaină și xilocaină.

Reacțiile descrise pot fi întrebuintate și la identificarea produselor injectabile de anestezice locale din industria noastră de medicamente.

Reacțiile microcristaloscopice prezentate sînt caracteristice și ușor executabile; ele pot fi completări valoroase ale reacțiilor chimice de identificare.

Sosit la redacție: 17 aprilie 1965.

Bibliografie

1. W. POETHKE și colab.: Pharm. Zhalle (1962), 101, 70; 2. NIKOLICS: Acta Pharm. Hung. (1962), 32, 211; 3. NIKOLICS: Acta Pharm. Hung. (1963), 33, 125; 4. V. G. BELICOV: Medișinsc. Prom. (1960), 9, 43; 5. POZDNIACOVA Medișinsc. Prom. (1957), 9, 38; 6. MARTONFI și colab.: Rev. Med. (1964), 1, 5; 8. BURCAT: Apt. Del. (1956), 3, 26.