

O ispitivanju kinidinih preparata na nuzalkaloide

Barković, Dragutin; Gašparec, Zvonimir

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1957, 13, 51 - 56**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:144669>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



NAUČNO-PRAKTIČNI DIO

Dragutin Barković i Zvonimir Gašparec:

O ispitivanju kinidinih preparata na nuzalkaloide*)

(Iz Zavoda za farmaceutsku kemiju Farmaceutskog fakulteta u Zagrebu.)

(Primitljeno 22. XII. 1956.)

Ispitivanje na primjese nuzalkaloida u kinidinovim preparatima osniva se na teškoj topljivosti kinidina hidrojodida u vodi. Hidrojodidi drugih kina-alkaloida lako se u vodi otapaju pa se mogu — pošto se kinidin istaloži pomoću kalijeva jodida — dokazati u filtratu dodatkom amonijaka (Ph. Jug. II) ili natrijeve lužine (1) ili na temelju fluorescencije (2).

Taj je postupak predložio Hesse (1) za ispitivanje kinidina sulfata na nuzalkaloide. On se i danas primjenjuje nešto modificiran u farmakopejama za ispitivanje kinidinih preparata na nuzalkaloide (na pr. u B. P. 1953, U. S. P. XIV, Ph. Helv. V, Ph. Svec. 1946, Ph. Belg. IV, Ph. Ital. 1929, Cod. Gall. VII 1949, D. A. B. VI, Ph. Jug. II).

Međutim, dok je to ispitivanje pouzdano pri neutralnim kinidinovim solima, ono je nepouzdanost za kinidinovu bazu, dok kisele soli daju pozitivnu reakciju na nuzalkaloide, i kad ih nema u dopuštenoj količini.

Eksperimentalni dio i diskusija

Ispitivanja su vršena s preparatima kinidina prethodno pročišćenima od nuzalkaloida.

Pri ispitivanju kinidina na nuzalkaloide propisuje se, da se baza prethodno otopi u izračunanoj količini 0,1 n-klorovodične kiseline (Ph. Jug. II), ili da se kinidin neutralizira pomoću sumporne kiseline (B. P. C. 1949). Evers i Smith (3) pak navode, da pH otopine kinidina u razr. sumpornoj kiselini treba prilagoditi na 6,2; taj postupak nije pobliže opisan u literaturi, kojom smo raspolagali.

Ustanovili smo, da postupci prema Ph. Jug. II i B. P. C. 1949. nisu uvijek pouzdani s razloga, što otopina može biti suviše kisela, ako se nije sav kinidin otopio, ili ako se pri otapanju kinidina doda kiseline i u malom višku. U oba se slučaja dobiva prividno pozitivna reakcija na nuzalkaloide.

Rezultati dobiveni ispitivanjem kinidinovih preparata po propisu Ph. Jug. II prikazani su u tablici 1. Po tom propisu ispitivan je i kinidinov bisulfat, jer u literaturi nismo našli drugi postupak za njegovo ispitivanje.

*) Referat o ovom radu održan je na II. kongresu farmaceuta FNRJ u Beogradu 22. VI. 1956.

Tablica 1

Pregled ispitivanja kinidinskih preparata na nuzalkaloide prema propisu Ph. Jug. II
Survey on testing drugs of Quinidine for other Cinchona-alkaloids according to Ph. Jug. II

Preparat Drug	Količina preparata Quantity of drug g	Otapalo Solvent		Reakcija na nuzalkaloide Reaction for detection other alkaloids
		0,1 n HCl ccm	H ₂ O ccm	
Chinidini sulfas	0,25		7,5	—
Chinidini hydrochloridum	0,22		7,5	—
Chinidinum	0,20	6,2	1,3	+
Chinidinum	0,20	6,2	1,3	—
Chinidini bisulfas	0,25		7,5	+
Chinidini bisulfas	0,25		7,5	+

Dodatkom kalijeva jodida približno neutralnoj otopini kinidinskih soli, izlučuje se kinidinov hidrojidid (I). Ako je otopina kisela, nastaje jodovodična kiselina, koja s kinidinovim hidrojididom stvara dihidrojidid (II). Ovaj se u vodi lakše topi od kinidinova hidrojidida. Stoga može u filtratu, pošto se smjesa filtrira, dodatkom natrijeve lužine nastati mutež ili talog, i kad nuzalkaloide nisu prisutni (III).



Na ovaj se način mogu objasniti rezultati uvršteni u tablicu 1.

Neutralne kinidinove soli, kojih je pH vodene otopine iznad 6, ne mogu stvarati dihidrojidid, pa je stoga ispitivanje pouzdano. Naprotiv, kod kiselih soli, gdje je pH otopine nizak (oko 2,8 u 2,5% otopini kinidinova bisulfata), reakcija je uvijek pozitivna. Napokon pri ispitivanju kinidinove baze, rezultati variraju već prema pH otopine.

Pri ispitivanju utjecaja koncentracije vodikovih iona na reakciju (I) ustanovljeno je mjerenjem pH otopine prije i nakon dodatka kalijeva jodida, da je od važnosti pH nakon dodatka kalijeva jodida.

Kako se iz tablice 2 vidi, reakcija (II) je moguća samo onda, kad je pH manji od 4, pa se samo tada filtrat zamuti dodatkom natrijeve lužine. Mutež je to jači, što je pH manji.

Stvaranje kinidinova dihidrojidida zapaža se po žutoj boji otopine kao i po izlučivanju igličastih kristala žute boje.

Dobiveni rezultati pokazuju dakle, da je potrebno, da se otopini kinidina u kiselini odnosno kinidinskih kiselih soli u vodi nakon dodatka kalijeva jodida pH povisi iznad 4, kako bi ispitivanje bilo pouzdano.

Stoga smo pokušali naći najpovoljnije uvjete za što potpunije taloženje kinidinova hidrojidida. Pokazalo se, da se može pogodan pH postići najjedno-

Tablica 2

Utjecaj koncentracije vodikovih iona na pouzdanost ispitivanja na nuzalkaloide
Influence of pH on the reliability of the test.

Preparat Drug	Količina preparata Quantity of drug g	Otapalo Solvent	pH otopine prepara- rata pH of the examined solution		Dodatak natr. acet. Adding of sodium acetate g	pH reak. smj. pH of the mix- ture	Reakcija na nuzal- kaloide Reaction for detec- tion of other alkaloids
Chinidinum	0,20	HCl u višku	4,17	2,5 cm 10% otopine KJ		2,42	+++
"	0,20	HCl izrač. kol.	5,02			3,24	++
"	0,20	HCl izrač. kol.	3,50			3,80	+
"	0,20	HCl izrač. kol.	3,50		0,25	4,50	—
"	0,20	HCl u višku	3,81		0,25	5,03	—
"	0,20	HCl izrač. kol.	4,49		0,25	5,77	—
Chinidini sulfas	0,25	H ₂ O	6,02			5,62	—
Chinidini bisulfas	0,25	H ₂ O	2,79			2,50	+++
"	0,25	H ₂ O	2,75		0,25	4,89	—

stavnije tako, da se kiseloj otopini kinidina nakon kalijeva jodida doda natrijev acetat (tablica 2). Pritom se žuta boja otopine, nastala od kinidinova dihidrojo-
dida, izgubi, a kinidin se gotovo potpuno istaloži kao hidrojodid (IV).



Kako se iz tablice 2 i 3 vidi, uspjele je na taj način pouzdano ispitivanje na nuzalkaloide u kinidinu i u kiselim kinidinovim solima.

Tablica 3

Utjecaj natrijeva acetata na pouzdanost ispitivanja na nuzalkaloide.
Influence of sodium acetate on the sensibility of the test.

Preparat Drug	Količina preparata Quantity of drug g	Otapalo Solvent	Postupak Procedure	Dodatak natr. acet. Adding of sodium acetate g	Reakcija na nuzalkaloide Reaction for the detection of other alkaloids
Chinidinum	0,20	HCl	Ph. Jug. II		+
"	0,20	HCl	Ph. Jug. II	0,25	—
"	0,50	H ₂ SO ₄	B.P.C. 1949		+
"	0,50	H ₂ SO ₄	B.P.C. 1949	0,25	—
Chinidini bisulf.	0,50	H ₂ O			++
" "	0,50	H ₂ O		0,25	—

Ispitali smo nadalje utjecaj natrijeva acetata na osjetljivost reakcije na nuzalkaloide. Ispitivanje smo vršili tako, što smo utvrdili najmanju količinu nuzalkaloida, koja se može još dokazati u 5 ccm: a) vodene otopine, b) vodene otopine, kojoj je dodan natrijev acetat, c) filtrata probe uz dodatak natrijeva acetata, pošto se filtrira izlučeni kinidinov hidroiodid. Otopina, koja se ispituje, uspoređuje se, nakon dodatka 2 kap. natrijeve lužine (15%), s jednakim volumenom vode poslije 5 minuta.

Tablica 4

Utjecaj natrijeva acetata na osjetljivost reakcije na kinin.
Influence of sodium acetate on the sensibility of the reaction of Quinine.

Kinin Quinine mg/5 ccm	U vodenoj otopini In water solution		U filtratu reakc. smjese In filtrate of the mixture
		Už natrijev acetat By sodium acetate	
1,85	—	—	—
1,95	—	+	+
2,05	+	+	+

Iz rezultata dobivenih za kinin, prikazanih u tablici 4, vidi se, da dodatak natrijeva acetata praktički ne utječe na osjetljivost ove reakcije.

U tablici 5 prikazane su osjetljivosti reakcije na nuzalkaloide uz uvjete predloženog postupka, kao i njihove najmanje količine, koje se u preparatima kinidna mogu još dokazati.

Tablica 5

Najmanje količine nuzalkaloida, koje se mogu još dokazati u 0,1 g kinidina (5 ccm otopine).

The least quantities of other alkaloids yet detectable in 0,1 g of Quinidine (5 ml of the solution).

Kinin	1,95 mg	2,0‰
Cinhonidin	1,80 mg	1,8‰
Cinhonin	0,24 mg	0,2‰

Iz tablice 5 vidi se, da je osjetljivost reakcije na cinhonin i cinhonidin veća nego pri kininu, jer su ovi alkaloidi u vodi teže topljivi (6).

Radi informacije, da li se pozitivna reakcija na nuzalkaloide odnosi na kinin ili na druge nuzalkaloide, može poslužiti fluorescencija otopine, pošto se kinidinov hidroiodid filtrira. Pozitivna reakcija u otopini, koja modro fluorescira, pokazuje primjesu kinina, a pozitivna reakcija u otopini, koja ne fluorescira, primjese cinhonina i cinhonidina.

Na temelju provedenih ispitivanja predlaže se postupak za dokazivanje nuzalkaloida:

a) u kiselim kinidinovim solima: 0,25 g preparata otopi se u 7,5 ccm vrele vode, otopini doda 2,5 ccm otopine kalijeva jodida (10%), a nakon toga 0,25 g natrijeva acetata. Smjesa se ohladi i ostavi stajati otprilike na 15° oko pola sata uz češće čvrsto mućkanje. Nakon toga se smjesa filtrira. Kad se 5 ccm

filtrata pomiješa sa 2 kapi natrijeve lužine (15%) otopina mora ostati bistra 5 minuta;

b) u kinidinu: 0,2 g kinidina otopi se grijanjem u 7,5 ccm 0,1 n klorovodične kiseline ili u 2,4—2,5 ccm 10% klorovodične kiseline i 5 ccm vode, i dalje radi kao pri kiselim kinidinovim solima.

Na kraju smo još pokušali ispitati pretpostavku, da li se u kiseloj otopini kinidina dodatkom kalijeva jodida doista stvara kinidinov dihidroiodid (4). Pokušali smo ga stoga pripremiti u kiseloj otopini kinidina pomoću kalijeva jodida.

Pripremanje kinidinova dihidroiodida. 5 g kinidina i 7 g kalijeva jodida otopi se grijanjem u 30 ccm 6—7% klorovodične kiseline. Polaganim hlađenjem izlučuju se iz otopine igličasti kristali žute boje. Smjesa se ostavi stajati 24 sata na ledu, a zatim se filtrira. Kristali se isperu s malo ledene vode i suše na zraku (zaštićeni od svijetla). Iskorištenje 80—92%. T. = 214—218° (uz raspad).

Produkt se čisti kristalizacijom iz vode.

Za analizu supstancija je sušena na zraku.

Anal. 0,6628 g tvari troši 20,97 ccm 0,1 n AgNO_3

1,9954 g tvari gubi sušenjem pri 120° 0,1584 g

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HJ} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (634,2) rač. HJ: 40,30%; H_2O : 8,51%

nađj. HJ: 40,43%; H_2O : 7,94%

Iz analize proizlazi, da dobiveni produkt odgovara kinidinovu dihidroiodidu, $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HJ} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, koji su iz bezvodnog kinidina i jodovodične kiseline u prisutnosti fosfora dobili Schubert i Skraup (5).

Zaključak

Ustanovljeno je, da se pri ispitivanju na primjese nuzalkaloida u kinidinovim preparatima pogodan pH može postići najjednostavnije tako, da se reakcijskoj smjesi nakon dodatka kalijeva jodida doda natrijev acetat. Pokazalo se, da natrijev acetat praktički ne utječe na osjetljivost reakcije na nuzalkaloide.

Na temelju provedenih ispitivanja predlaže se modifikacija ispitivanja primjese nuzalkaloida u kinidinu i u njegovim kiselim solima.

Examination of the test for other Cinchona-alkaloids in Quinidine and its salts

By D. Barković and Z. Gašparec

Summary

The test for other Cinchona-alkaloids in Quinidine and its salts is not reliable (table 1) if the pH of the solution is below 4 (table 2). Under this condition a quantity of Quinidine remains dissolved in form of bihydroiodide ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HI} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) and produces turbidity or precipitate on adding ammonia or alkali to the filtrate.

Therefore, conditions for quantitative precipitation of Quinidine were investigated.

It is found that the optimal pH for this purpose is obtained by adding sodium acetate to the acid solution, after the addition of potassium iodide (table 2 and 3).

It is found that the sensitivity of the test for other Cinchona-alkaloids is practically not influenced by sodium acetate (table 4 and 5).

On base of the obtained results, a modification of the test for Cinchona-alkaloids in Quinidine and its salts is proposed.

Procedure: A solution of 0,25 g of an acid salt of Quinidine in 7,5 ccm of boiling water is prepared.

In case of Quinidine 0,2 g of the drug are dissolved in 7,5 ccm of 0,1 n HCl.

After addition of 2,5 ccm of a 10% solution of potassium iodide and 0,25 g of sodium acetate the mixture is thoroughly mixed, cooled to 15°, keeping it at this temperature for 30 minutes, with frequent agitation, and thereupon filtered.

On adding 2 drops of ammonia or of a 15% solution of sodium hydroxide to 5 ccm of the filtrate no turbidity is produced during 5 minutes.

(From Institute for Pharmaceutical Chemistry,
Faculty of Pharmacy,
Zagreb, Croatia.)

Literatura — References

- (1) O. Hesse, Ann. Chem. Justus Liebigs **176**, 325 (1875);
- (2) P. v. Aufschneider, Pharm. Monatsh. **19**, 99 (1938);
- (3) N. Evers and W. Smith, Analysis of Drugs and Chemicals; New York, J. Wiley and Sons 1955; p. 451;
- (4) O. Hesse, Ann. Chem. Justus Liebigs, **146**, 357 (1868);
- (5) A. Schubert und H. Skraup, Monatsh. Chem. **12**, 667 (1891);
- (6) G. L. Schaefer, Am. J. Pharm. **82**, 175 (1910).

Franjo Mihelić:

Uloga nordihidrovajaretične kiseline (NDGA) i drugih antioksidansa u stabilizaciji nekih živežnih namirnica

(Iz Zavoda za kemiju prehrane Farm. fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, predstojnik
prof. dr. B. Vajić)

(Primljeno 19. XII. 1956.)

U uvodu je prikazana upotreba pojedinih antioksidansa dopuštenih u različitim zemljama (tablica 1).

Nadalje su opisana kemijska svojstva NDGA, kao i njezina upotreba za stabilizaciju masti i ulja.

Pokusima NDGA sa svinjskom masti utvrđeno je, da je antioksidacioni efekt jači na tami negoli na svijetlu, iako su uzorci čuvani na sobnoj temperaturi.

Za sprečavanje autoksidacije masti i ulja upotrebljavaju se antioksidansi, koji su najvećim dijelom polifenoli ili supstituirani fenoli. Mnoge zemlje su već i zakonom utvrdile dodavanje minimalnih količina antioksidansa u mast, ulje i druge prehrambene proizvode.

Prema podacima F. D. Tollenaara i H. J. Vosa (1) u tablici 1 donesen je popis antioksidansa i sinergista u različitim zemljama. Zapaža se, da je u svima zemljama dopuštena upotreba alkilnih galata, dok je u nekim zemljama dopuštena još upotreba cijelog niza drugih antioksidansa za mast, ulje, mlijeko i mliječni prašak, meso i riblje proizvode i za ostale živežne namirnice.

Tablica 1

Država	Antioksidans	Maksimalna koncentracija u %	Upotreba	Objavljeno u
Južna Afrika	Gvajakova smola	0,1	za ulja i masti	Food, Drug and Disinfectants Act 1929, Regulation No. 2665, 4. 12. 1953
	Tokoferoli	0,03		