

ITALO BELLUCCI

24. SUL DOSAGGIO DELL'ARSENICO NEI PREPARATI FARMACEUTICI ORGANICI.

Per effettuare questi dosaggio è quasi sempre necessaria una preventiva distruzione della sostanza organica, distruzione che si effettua comunemente per via umida ed il più sovente a mezzo dell'acido solforico concentrato, con l'aggiunta di uno dei seguenti reattivi ossidanti: acido nitrico, permanganato potassico, acqua ossigenata, acido perclorico, usati, in qualche caso, anche accoppiati [es.: ac. nitrico e perclorico (¹)].

A completare questa azione ossidante occorre talvolta, a temperatura ordinaria, un tempo più o meno lungo (così, ad esempio, la Farmacopea tedesca, per il cacodilato sodico, prescrive un'attesa di ben venti ore) e spesso un riscaldamento più o meno intenso.

In tal modo l'arsenico, comunque esistente nella sostanza organica, si trasforma in acido arsenico. Dopo avere effettuata un'opportuna e totale eliminazione dell'eccesso di ossidante, si ottiene un liquido incolore e limpido, con forte acidità solforica, nel quale si dosa l'acido arsenico per via iodometrica diretta.

È ben noto come per un soddisfacente esito dei dosaggi iodometrici di questo tipo sia necessaria una forte concentrazione di ioni idrogeno e di ioni jodio, affinchè la reazione che, nel caso dell'acido arsenico, così si svolge:



Orbene, per quanto concerne l'elevata concentrazione idrogenionica, non è certamente l'acido solforico quello più indicato a fornirla, data l'azione ossidante che esso, come tale, a prescindere cioè dalla sua ionizzabilità, esercita sopra un composto così poco stabile, quale l'acido iodidrico, provocandone una più o meno marcata liberazione di jodio.

Fra le Farmacopee ufficiali estere, che mi è stato possibile consultare a tale riguardo, soltanto in quella olandese e più precisamente in un sup-

plemento di essa, ho trovato indicato un dosaggio dell'arsenico nei composti organici di uso farmaceutico, che, per quanto concerne la preliminare distruzione della sostanza, si differenzia totalmente da quello su ricordato. La detta Farmacopea prescrive infatti di compiere la distruzione stessa non per via umida, ma per via secca e precisamente riscaldando con perossido di magnesio la sostanza in esame e dosando poi, anch'essa, l'arseniato così formatosi per via iodometrica (²).

Tale metodo, qui sotto letteralmente riportato, così prescrive di agire:

« g 0,1 di sostanza si mescolano, entro croglio di porcellana, con g 3 di perossido di magnesio, sovrapponendo poi sulla miscela uno strato di g 1 dello stesso perossido. Si scalda il croglio cautamente su debole fiamma, posta 8-10 cm lontano dal fondo di esso; dopo 5 minuti il riscaldamento viene a poco a poco intensificato e poi per 15 minuti effettuato a fiamma piena.

« Il contenuto del croglio, raffreddato, a mezzo di 40-50 cm³ di acqua, si trasporta entro un recipiente di vetro a tappo smerigliato, unendovi poi 12 cm³ di acido solforico concentrato. Al liquido, completamente raffreddato, si aggiunge una soluzione di permanganato potassico (all'1%) fino a permanente colore roseo, togliendo poi l'accesso di questo con qualche goccia di acido ossalico o di ossalato ammonico. Dopo avervi aggiunto 2 g di ioduro potassico, si lascia a sè la miscela per mezz'ora all'oscuro e si titola poi lo jodio liberatosi con tiosolfato N/10 ».

Nell'eseguire questo dosaggio dell'arsenico, prescritto dalla Farmacopea olandese, dosaggio che interessa, fra gli altri, il gruppo degli arsenobenzoli, divenuto oggi così vasto ed importante, mi si è offerta l'occasione di apportarvi talune modifiche dirette a migliorarlo e semplificarlo. Dato che con esso, in modo rapido e più agevole che con quelli per via umida, su accennati, si raggiungono ottimi risultati, come ho potuto constatare nelle svariate determinazioni da me eseguite e qui sotto riportate, ritengo opportuno rendere nota la natura di tali modifiche. A ciò sono condotto soprattutto dal fatto che questo metodo quantitativo, così soddisfacente, apporta la più sicura convalida a quello qualitativo, compiuto con gli stessi reagenti (MgO , H_2O_2), da me proposto per svelare eventuali impurezze arsenicali nei preparati farmaceutici del bismuto (³).

1) Anzitutto in luogo del perossido di magnesio è preferibile l'uso separato dell'ossido di magnesio e dell'acqua ossigenata, non tanto perchè

questi due reattivi, a differenza del primo, si trovano in ogni farmacia, quanto, soprattutto, perchè è molto opportuno che inizialmente la miscela reagente sia umida, o meglio in stato semifluido, e quindi, opportunamente rimestata, più atta di una secca, a divenire omogenea. Risultando così favorito un più intimo contatto fra la sostanza arsenicale in esame, l'ossidante (H_2O_2) e la base (MgO), viene non solo facilitata la formazione dell'arseniato di magnesio, ma resa ancora più difficile, per non dire impossibile, una eventuale, sia pur lieve, volatilizzazione e quindi perdita di arsenico durante le iniziali fasi del riscaldamento.

2) Il riscaldamento deve essere in primo tempo molto cauto e diretto ad eliminare il vapor d'acqua dalla miscela umida; raggiunto poi lo stato di secchezza può spingersi gradatamente fino all'arroventamento, anche intenso, che va prolungato per 15-20 minuti. Nel migliore modo questa operazione si compie, quando se ne possa disporre, con un fornello elettrico per crogiuoli, naturalmente intercalando una resistenza variabile; in mancanza di questo, serve però in modo soddisfacente anche un becco a gas, ben regolabile, avendo molta cura, nella prima fase del riscaldamento, di utilizzare una piccola fiamma, tenuta opportunamente lontana dal fondo del crogiuolo, che, nel compiersi di essa, può poggiarsi su reticella di amianto.

In tutti i dosaggi da me eseguiti, durante il riscaldamento, non si è manifestata alcuna carbonizzazione della sostanza organica, ottenendo, come residuo finale, una massa polverosa, nettamente bianca, molto facilmente e quasi totalmente distaccabile dal crogiuolo.

3) Seguendo le su riportate prescrizioni della Farmacopea olandese, tale massa è stata trasportata entro un piccolo recipiente a tappo smerigliato, a mezzo di 40-50 cm³ di acqua, con i quali si è lavato il crogiuolo. Si sono poi aggiunti 12 cm³ di acido solforico concentrato e quindi, dopo raffreddamento, una soluzione di permanganato potassico (all'1%), della quale è bastata una sola goccia per avere permanente colorazione rosea.

L'aggiunta del permanganato non può essere diretta a garantire la completa ossidazione dell'arsenico ad arseniato, giacchè questa è certamente avvenuta per azione del perossido di magnesio, usato in grande eccesso (g 4) di fronte alla molto esigua quantità di sostanza arsenicale presa in esame (g 0,1). Essa non può essere perciò rivolta che ad eliminare un eventuale residuo di detto perossido, ossia, in ambiente solforico, di acqua

ossigenata. Sta di fatto che, in tutte le prove da me eseguite, è bastata sempre una goccia di soluzione di permanganato (all'1%) per ottenere una durevole colorazione rosea. Ciò dimostra palesemente che nessun apprezzabile residuo di perossido esiste più dopo l'arroventamento prolungato che ha subito la miscela, come difatti ho confermato sperimentalmente arroventando distintamente, da soli, cioè senza la sostanza arsenicale, sia 4 g di perossido magnesiaco (la varietà « Sanoma » della S. A. Bracco Ital-Merck, contenente il 25% circa di perossido), come 3 g di ossido di magnesio, bene umettati e rimescolati con acqua ossigenata a 50 vol.

Può adunque senz'altro eliminarsi dal dosaggio questa superflua aggiunta del permanganato e quella conseguente di acido ossalico per toglierne l'eccesso. Tale eliminazione porta ad un'altra e notevole modifica del metodo e cioè che, invece dell'acido solforico, poco adatto, per le ragioni su accennate, ad essere usato nella iodometria, può impiegarsi l'acido cloridrico, cioè quello più adatto per tale scopo, anche in riguardo alla sua maggiore ionizzabilità, nei confronti del primo. In luogo dei 12 cm³ di acido solforico concentrato, impiegando 50 cm³ di acido cloridrico (1:1) ho difatti costantemente ottenuti risultati del tutto soddisfacenti, con il vantaggio, oltre quello di evitare svolgimento di calore, di potere con quest'ultimo acido ben lavare internamente e ripetutamente il crogiuolo da cui, dopo il riscaldamento, si è distaccata la massa reagente, e di asportarne così quantitativamente, molto meglio che con l'acqua sola, ogni aderenza interna, versando tutto accuratamente entro un bicchiere di vetro (250-300 cm³) ed eliminando in tal modo anche l'uso di un recipiente di vetro a tappo smerigliato, di cui non se ne risente affatto il bisogno.

4) Sono più che sufficienti 3 g di ossido di magnesio, da umettarsi con acqua ossigenata (a 50 vol.), in luogo dei 4 g di perossido indicato dalla Farmacopea olandese.

5) Adoperando nel dosaggio g 0,1 di sostanza arsenicale e riferendo poi il risultato a 100 g di questa, un eventuale, sia pur minimo, errore analitico si ingrandisce di mille volte. Per rimediare notevolmente a questo così marcato squilibrio è opportuno agire in due sensi e cioè, al principio del dosaggio, impiegare una quantità all'incirca doppia (cioè g 0,2) di sostanza arsenicale, e, al fine di esso, adoperare nella titolazione iodometrica una soluzione di tiosolfato non N/10 ma N/20.

Apportando le modifiche qui sopra indicate al metodo prescritto dalla Farmacopea olandese, il dosaggio dell'arsenico può dettagliatamente così effettuarsi:

« Si pesano, in una bilancetta tecnica, 3 g di ossido di magnesio (magnesia usta), del quale una metà circa si mette entro un crogiuolo di porcellana di media grandezza ($4\text{ cm} \times 4\text{ cm}$), e sopra di essa, prelevandolo da un piccolo pesafiltrri, si pone un peso esatto della sostanza arsenicale in esame (circa g. 0,2) e vi si stratifica sopra l'altra metà dell'ossido di magnesio. A mezzo di un contagocce si umetta poi la miscela con acqua ossigenata a 50 vol. (il comune peridrolo diluito con egual vol. di acqua), rimestandola accuratamente con piccola e sottile bacchetta di vetro, tanto da ottenere una massa semifluida e più che è possibile omogenea. Si scalda quindi il crogiuolo dapprima a debole calore, in modo da eliminare con lentezza l'acqua dalla massa contenutavi; raggiunto lo stato di secchezza si può riscaldare progressivamente fino ad arroventamento, che si prolunga per 15-20 minuti. Si ottiene così una massa polverosa, bianca, che si asporta molto facilmente dal crogiuolo entro un bicchiere 250-300 cm³), ove si umetta con un getto di acqua distillata. Si lava quindi l'interno del crogiuolo, più volte, con 50 cm³ di acido cloridrico (1:1), che si versano nel beker, provocando poi, con lieve riscaldamento, la completa soluzione della massa solida asportata dal crogiuolo.

« Dopo raffreddamento si aggiungono 2 g di ioduro potassico, agitando fino a loro completa soluzione e, dopo aver lasciato in riposo una mezz'ora in luogo oscuro, si titola lo jodio liberatosi con tiosolfato N/20 (senza indicatore) ».

PARTE Sperimentale.

Riferisco qui sotto i risultati ottenuti nei dosaggi dell'arsenico che ho compiuto su vari prodotti arsenicali organici, seguendo la tecnica ora dettagliatamente descritta.

Cacodilato sodico $[(\text{CH}_3)_2\text{AsO.ONa}, 3\text{H}_2\text{O}]$.

Un campione di questo sale (proveniente dalla Ditta Merck), prima di prelevarne dati pesi, venne per 12 ore mantenuto compresso tra carta da filtro liscia.

- 1) sost. g 0,2144 → cm³ 39,84 tiosolfato N/20;
 2) sost. g 0,1890 → cm³ 35,18 tiosolfato N/20.
 trov. %: As 34,82, 34,88; calc. %: As 35,03.

Mentre, per via secca, col metodo ora indicato, tale dosaggio può compiersi al massimo in due ore, per via umida, impiegando cioè acido solforico e permanganato potassico è molto più laborioso e lungo. Come ho già sopra accennato, seguendo le prescrizioni date per il cacodilato dalla Farmacopea tedesca occorrono non meno di 20 ore (⁴).

Arrhenal [CH₃.AsO.(ONa)₂, 6H₂O].

Ne ho esaminato un campione della Ditta Merck:

- 1) sost. g 0,2168 → cm³ 29,50 tiosolfato N/20;
 2) sost. g 0,2015 → cm³ 27,32 tiosolfato N/20.
 trov. %: As 25,50, 25,41; calc. %: As 25,48.

Anche questo prodotto, come il cacodilato, è molto resistente alla distruzione della sostanza organica per via umida, effettuata cioè a mezzo dell'acido solforico e del permanganato.

Ho tentato di compiere tale distruzione, come prescrive la Farmacopea tedesca per il dosaggio del mercurio nel salicilato mercurico, e cioè col permanganato prima in ambiente alcalino, poi acido. Ma, neppure in tal modo si raggiunge una distruzione rapida perchè il permanganato, in ambiente alcalino, non accenna a ridursi sia per azione del cacodilato, che dell'arrhenal.

Dopo questi due metilarsinati ho determinato l'arsenico nei quattro arsenobenzoli: myosalvarsan, neosalvarsan, neoiacolo, neo I.C.I. La nostra Farmacopea riporta soltanto due arsenobenzoli, il salvansan ed il neosalvarsan, ma, come in generale le Farmacopee estere, non prescrive per essi il dosaggio dell'arsenico, nè indica la percentuale di tale elemento che essi devono rispettivamente possedere.

La maggior parte degli arsenobenzoli, messi in commercio per uso terapeutico, sono rapidamente alterabili all'aria; vengono perciò confezionati entro fiale di vetro, saldate alla lampada e nelle quali è stato praticato il vuoto od immesso un gas inerte. Appena aperte le relative fiale ho perciò avuto cura di travasarne subito il contenuto entro piccoli pesafiltri, a tappo smerigliato, dai quali, di volta in volta, veniva prelevato

un peso noto della sostanza è posto nel crogiuolo, sopra lo strato di ossido magnesiaco.

Nella fase preparatoria per la distruzione della sostanza organica, l'aggiunta dell'acqua ossigenata alla miscela ossido di magnesio-arseno-benzolo, genera, in taluni casi, un apparente annerimento di quest'ultimo, dovuto alla nota, intensa colorazione che il detto ossidante produce agendo su numerosi arsenobenzoli.

Myo-salvarsan (solfoarsenobenzolo).

Due campioni (I, II) della Ditta I. G. Farben-Industrie A. G. (Hoechst s. M.), contenuti entro fiale di g 0,45, mi hanno dato al dosaggio i seguenti risultati:

I) sost. g 0,2196 → cm³ 23,76 tiosolfato N/20;

sost. g 0,2024 → cm³ 21,83 tiosolfato N/20.

As % 20,28; 20,21.

II) sost. g 0,2096 → cm³ 23,01 tiosolfato N/20.

As % 20,57.

Nel residuo di questa fiala, per controllo, ho dosato l'arsenico, distruggendo la sostanza organica con permanganato potassico ed acido solforico, seguendo per ciò le norme dettagliate che la Farmacopea tedesca prescrive per tale dosaggio nel caso dell'arsacetina ed ottenendo il seguente risultato:

sost. g 0,2207 → cm³ 24,32 tiosolfato N/20.

As % 20,65;

percentuale molto concordante con quella (20,57) da me ottenuta per lo stesso campione di prodotto, distruggendo la sostanza organica, con ossido di magnesio ed acqua ossigenata.

Le percentuali di arsenico da me ottenute per il myo-salvarsan oscillano da un minimo di 20,21 ad un massimo di 20,65. Quella teorica è 23,65; è noto però che il prodotto commerciale contiene sali estranei che ne abbassano il contenuto dell'arsenico a circa il 18-21 %.

Neo-salvarsan

Ho esaminati due campioni (I, II) della casa Bayer, contenuti entro fiale di g 0,90:

I) sost. g 0,2168 → cm³ 22,63 tiosolfato N/20;
sost. g 0,2080 → cm³ 21,82 tiosolfato N/20.

As % 19,56; 19,66.

II) sost. g 0,1968 → cm³ 19,75 tiosolfato N/20;
sost. g 0,2312 → cm³ 22,97 tiosolfato N/20.

As % 18,81; 18,62.

Il contenuto teorico di arsenico nel neo-salvarsan è 32,16 %, ma il prodotto del commercio contiene sali inorganici che abbassano questa percentuale a valori oscillanti dal 18,50 al 19,50, nei limiti cioè di quelli ottenuti nei dosaggi da me compiuti ed ora riferiti.

Neoiacolo.

Due campioni (I, II) dell'Istituto Sieroterapico Milanese (Belfanti), contenuti entro fiale di g 0,30, hanno fornito al dosaggio i seguenti risultati:

I) sost. g 0,2436 → cm³ 25,80 tiosolfato N/20;

II) sost. g 0,2540 → cm³ 26,76 tiosolfato N/20.

As % 19,85; 19,74.

La percentuale di arsenico dichiarata è di circa il 20 %.

Neo I. C. I.

Ne ho esaminati due campioni dell'Istituto Chiemoterapico Italiano (Milano), contenuti entro fiale di g 0,30:

I) sost. g 0,2524 → cm³ 27,20 tiosolfato N/20;

II) sost. g 0,2476 → cm³ 26,16 tiosolfato N/20.

As % 20,20; 19,80.

La percentuale di arsenico dichiarata è di circa il 20 %.

Nei dosaggi di questi due ultimi prodotti, dopo l'aggiunta dello ioduro potassico si separò una sostanza microcristallina, gialla (AsI₃ ?) che, rimanendo sospesa nel liquido, si è poi disiolta aggiungendo altro acido cloridrico (1:1).

Ho da ultimo analizzato lo *stovarsolo* (acido ossi-acetil-amino-fenilarsinico), cioè un arsenobenzolo non alterabile all'aria, tanto che viene posto in commercio confezionato in compresse.

Stovarsolo

È preparato dalla Farmitalia. Per sottoporlo al dosaggio 4 compresse (contenenti ciascuna g 0,25 di principio attivo), vennero ben polverizzate:

- 1) sost. g 0,1866 → cm³ 17,43 tiosolfato N/20;
- 2) sost. g 0,2080 → cm³ 19,38 tiosolfato N/20;
- 3) sost. g 0,1826 → cm³ 16,87 tiosolfato N/20.

As % 17,32; 17,46; 17,31.

Ciascuna delle compresse analizzate pesava g 0,37, perchè, oltre g 0,25 di principio attivo, contiene, quali eccipienti: amido, talco e destrina, che naturalmente abbassano la percentuale di arsenico dello stovarsolo (27,2 %).

RIASSUNTO

È stato preso in esame un metodo, per via secca, proposto dalla Farmacopea olandese per il dosaggio dell'arsenico nei preparati arsenicali organici, di uso farmaceutico, apportandovi modifiche, dirette a migliorarlo e semplificarlo.

Di vasta applicazione, esso, in modo agevole e rapido, conduce ad ottimi risultati.

SUMMARIUM

Apud Hollandiensem Pharmacopoeiam methodus quaedam proponitur, cuius ope in medicamentis organicis arsenicalibus, quibus uti consuevimus in medicamentorum officina, arsenici modus per viam siccam statuatur. Quam methodum Auctor, cum diligenter perpendisset, nonnihil immutativ, quo faciliorem redderet atque meliorem. Eandem denique probat quippe quae et latissime pateat et ad optimos facilesque exitus adducat.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di chimica.

BIBLIOGRAFIA

(¹) E. KAHAN, J. pharm. chem. [8], 19, 776 (1933).

(²) Questo metodo è riportato anche in un piccolo fascicolo pubblicato qualche anno fa, parimenti in Olanda, per cura della Federazione internazionale farmaceutica di Leida. Detto fascicolo, che ha avuto in realtà una molto limitata diffusione, porta

il titolo « Untersuchungsmethoden für Arzneispezialitäten », 2^a ediz., 1938 (Buchhandlung: Dekker en Nordemann N. V., Amsterdam).

(³) Questi Rendiconti.

(⁴) Così la Farmacopea tedesca prescrive infatti di compiere il dosaggio dell'arsenico nel cacodilato: « Circa g 0,2 di sostanza (esattamente pesati) si sciolgono in 15 cm³ di acqua, entro un palloncino di Jena, a lungo collo; si aggiungono 10 cm³ di acido solforico concentrato e quindi, a piccole porzioni ed agitando g 2,5 di permanganato potassico, polverizzato. Si lascia così per 20 ore, avendo cura di agitare spesso e quindi si riscalda il palloncino, prima su b.m. a 100°, poi su reticella per 15-20 minuti. Lasciato raffreddare, si travasa il contenuto entro altro palloncino, mediante 50 cm³ di acqua e si decolora e rende limpida la soluzione con alcuni cristallini di acido ossalico. Dopo completo raffreddamento si aggiungono g 2 di ioduro potassico; si lascia in riposo per mezz'ora e si titola lo jodio liberatosi con tiosolfato N/10 (senza indicatore) ».