

24. MARIANI MARELLI Olga — Alterazione delle soluzioni di Dolantina per azione del calore.

Riassunto. — Al fine di ricercare il campo di maggiore stabilità delle soluzioni di dolantina, queste, tamponate a vari pH, sono state sottoposte a normale trattamento di sterilizzazione con vapore fluente. Il grado di alterazione è stato rilevato con microdeterminazioni di alcool etilico messo in libertà dal carbossile esterificato.

E' stato riscontrato che il campo di maggiore stabilità della dolantina è compreso fra pH 7 e pH 7,5. Oltre questi limiti si è notata una notevole alterazione a seguito del trattamento di sterilizzazione.

Résumé. — L'A. a soumis des solutions de dolantine, tamponnées à des pH différents, au traitement normal de stérilisation dans un courant de vapeur dans le but de déterminer les limites de leur plus grande stabilité. Le degré d'altération a été relevé à l'aide de la micro-détermination de l'alcool éthylique libéré par le carboxyle esthérifié.

L'A. a pu observer que les limites de la plus grande stabilité de la dolantine se trouvent entre pH 7 et pH 7,5. Au delà de ces limites la stérilisation provoque une altération considérable de la dolantine.

Summary. — Dolantin solutions, buffered to different pH's were sterilized by means of steam, in order to establish the field of their maximal stability. The degree of alteration was determined by microdetermination of ethyl-alcohol freed from the esterified carboxyl.

It was stated, that the maximum stability of dolantine is between pH 7 and pH 7,5. Beyond these limits sterilisation produced considerable alterations.

Zusammenfassung. — Um den Bereich einer höheren Stabilität von Dolantinlösungen zu ermitteln, wurden diese, bei verschiedenen Wasserstoffionenkonzentrationen gebuffert, dem normalen Sterilisierverfahren mit Wasserdampf unterworfen. Der Grad der Veränderung wurde durch eine Mikrodetermination des aus dem veresterten Carboxyl freigesetzten Äthylalkohols bestimmt.

Es wurde festgestellt, dass das höchste Stabilitätsbereich des Dolantis zwischen pH 7 und pH 7,5 liegt. Jenseits dieser Grenzen kam es durch des Sterilisierungsverfahren zu wesentlichen Zersetzungen.

La dolantina, studiata per primo da SEHEMANN, ha avuto, specie agli inizi del suo impiego in terapia, grande fortuna. Essa possiede infatti una intensa attività analgesica e spasmolitica, azione che ha come punto di attacco i centri corticali e sottocorticali cerebrali dello stesso tipo ed intensità della morfina.

Il favore incontrato in così breve tempo dopo la sua scoperta derivò dal fatto che dalle prime prove farmacologiche sembrò che la dolantina non possedesse azione stupefacente per cui parve all'inizio di aver trovato un succedaneo della morfina privo di tutte le qualità negative di questa.

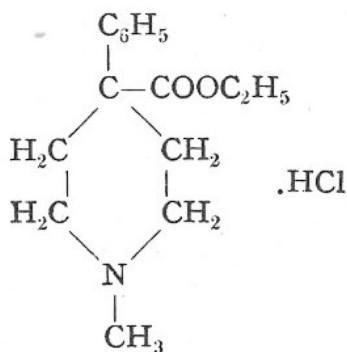
Purtroppo non fu così e ben presto si poté constatare come l'uso della dolantina portasse ad uno stato di assuefazione che, in alcuni casi, fu anche più pericoloso della morfina stessa.

Per tali ragioni i prodotti contenenti dolantina furono inclusi nella categoria degli stupefacenti e, come questi, controllati nel loro impiego in terapia.

Attualmente la dolantina viene impiegata sotto forma di cloridrato in soluzione al 5% di cui vengono allestite fiale da 1 e 2 cm³ per uso intramuscolare.

La reazione delle soluzioni iniettabili viene scelta di solito in base a criteri di stabilità per evitare che il prodotto, durante la sterilizzazione col calore o durante la successiva conservazione delle soluzioni, venga a subire alterazioni: ho creduto pertanto opportuno eseguire una ricerca per definire quale fosse il pH optimum per ottenere la maggiore stabilità delle soluzioni di dolantina tanto più che avevo già riscontrato che le fiale di dolantina che si trovano in commercio hanno un pH variabile entro limiti molto vasti.

Poichè la dolantina è il cloridrato dell'N metil-piperidin-4fenil-4 carbossilato di etile, come si vede dalla sua formula di struttura,



per azione del calore ed in condizioni particolari del mezzo, il prodotto può subire una parziale idrolisi, idrolisi che, dando luogo a formazione di alcool etilico, può appunto essere misurata con una determinazione alcolometrica della soluzione.

Lo scopo del presente lavoro è stato appunto quello di ricavare il grado di alterazione in fiale di dolantina al 5% fatte con soluzioni tamponate a vari pH e sottoposte a 30 minuti di vapore fluente.

PARTE SPERIMENTALE.

TAMPONI USATI. — Le soluzioni di dolantina (*) in tutti i casi alla concentrazione del 5% sono state fatte in tampone per il campo di pH 5-8 con miscela di fosfato M/15 secondo Sørensen nei campi 1,81 — 4,56 e 8,70 — 10,38 con idrato sodico e miscela triacida secondo Britton. Il valore di pH è stato in ogni prova controllato potenziometricamente.

Con le varie soluzioni ottenute sono state riempite fiale da 5 cm³ alle quali è stato fatto subire un trattamento di sterilizzazione di 30 minuti in autoclave a vapore fluente.

5 cm³ di liquido delle fiale raccolto e posto in un palloncino di distillazione è stato diluito a 25 cc, portato a neutralità con aggiunta di acido o di base quindi distillato in corrente di vapore fino ad avere 25 cm³ di distillato.

Per la determinazione dell'alcool etilico nel distillato è stato usato il micrometodo cromometrico classico di Nieloux ⁽¹⁾ con prova finale alla tocca, secondo le modifiche apportate da TONESCO-MARTIN e POPESCO ⁽²⁾. A vari campioni di 1 cm³, posti in tubi da saggio, sono state fatte le seguenti aggiunte: 1,5 cm³ di H₂SO₄ concentrato e, con microburetta, porzioni variabili di una soluzione di bicromato di potassio titolata in modo che 1 cm³ ossidasse esattamente mg 1 di alcool etilico. Dopo immersione dei tubi in bagno-maria bollente per 2 minuti, su una goccia del liquido ossidato posto in una vaschetta di porcellana è stata rivelata la presenza o meno di bicromato in eccesso aggiungendo una goccia di soluzione di blu di metilene ridotta.

Per la determinazione quantitativa è stato preso il valore intermedio fra una prova in cui il bicromato era stato completamente ridotto ed il successivo nel quale è stato riscontrato un lieve eccesso di bicromato.

Dal quantitativo di bicromato consumato, riportato ai 5 cm³ di soluzione di dolantina alterata, e sapendo che 1 g di dolantina completamente idrolizzata può dare g 0,162 di alcool etilico, è stata calcolata la percentuale di prodotto alterato per effetto della sterilizzazione. I risultati ottenuti sono riportati nella Tabella I e nella Fig. 1 dove, in grafico, viene riportata la percentuale di dolantina alterata ai vari pH.

(*) E' stata usata Simesalgina purissima XX a p.f. 187-188°C.

⁽¹⁾ C. R. Soc. Biol., 48, 481, 1896.

⁽²⁾ Bull. Soc. Biol., 19, 911, 1937.

ALTERAZIONE DELLA DOLANTINA A VARI pH

pH	Alcool formato da cm ³ 5 di soluzione (mg)	% di prodotto alterato
1,81	15,00	37,00
3,29	11,25	27,80
4,1	9,25	22,80
4,56	7,10	17,50
5,0	5,00	12,30
5,5	3,75	9,25
6,0	2,03	5,00
6,5	1,21	3,00
7,0	0,97	2,40
7,5	0,73	1,80
8,0	0,81	2,00
8,7	1,50	3,70
9,15	1,87	4,00
10,38	2,51	6,20

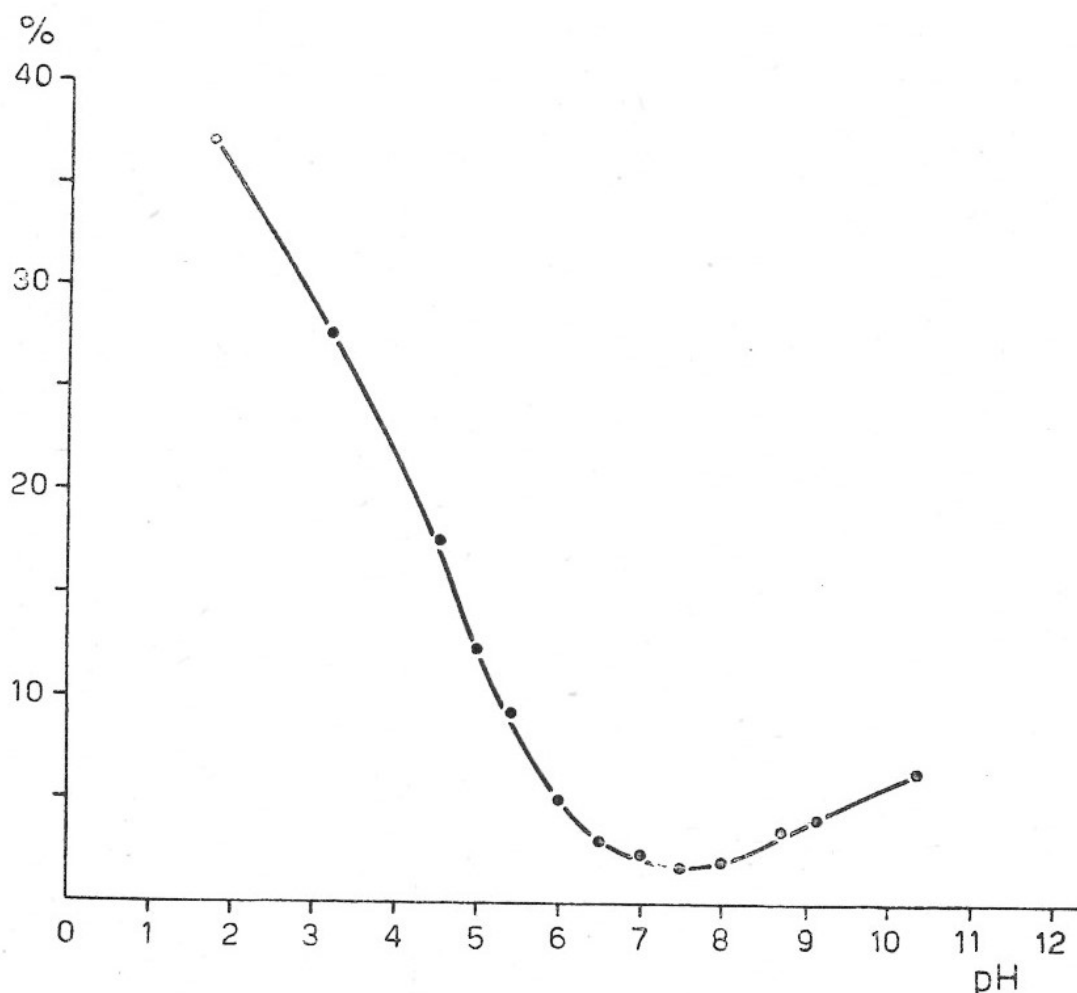


Fig. 1

Come si vede nel grafico, la zona di maggiore stabilità sta fra i pH 6,5 ed 8, dove l'alterazione è appena del 2%. Nella zona alcalina si ha un aumento dell'alterazione che però non raggiunge valori molto forti, fino a pH 10,5 oltre il quale si ha precipitazione della base insolubile.

Con l'aumento dell'acidità del mezzo si ha invece un rapido aumento dell'alterazione che raggiunge presto dei valori elevati. E' importante questo fatto in quanto ho potuto riscontrare che molte fiale di dolantina del commercio hanno un pH inferiore a 6, ed alcune di esse un pH inferiore a 4, mentre la soluzione al 5% del cloridrato in acqua distillata ha un pH di 5.40.

Il fatto di non aver trovato una proporzionalità fra velocità di idrolisi e concentrazione idrogenionica nel campo dei pH acidi, può essere spiegato con l'aver impiegato due tamponi differenti: probabilmente la concentrazione idrogenionica effettiva a 100°C non è proporzionale a quella che è stata misurata a 20°C.

Resta comunque come fatto degno di rilievo che, per evitare una sicura idrolisi della dolantina, idrolisi che porterebbe ad una notevole diminuzione di attività del prodotto finito, bisogna aver cura, nel preparare le soluzioni da infialettare, di tamponare queste ad un pH molto vicino alla neutralità ($\text{pH} = 7-7,5$).

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Chimica - Febbraio 1951.
