

Disciplina de chimie farmaceutică (cond.: prof. L. Mártonfi, doctor farmacist)
a I.M.F. Tîrgu Mureş

STUDIUL POSIBILITĂȚII DE VALORIFICARE FARMACEUTICĂ A ULEIURILOR METOXI-MERCURATE

Nota I-a: Prepararea și studiul stabilității

L. Mártonfi, L. Fülöp, Claudia Szánthó, I. Veréph, A. Gyéresi, L. Domokos

Intr-o lucrare anterioară (1) ne-am ocupat cu metoxi-mercurarea uleiurilor vegetale și animale, arătînd că metoda metoxi-mercurării poate să servească pentru caracterizarea cifică a acestora, pe baza cantității de mercur, adîionaț la nivelul dublelor legături. În cercetările noastre ne-am sprijinit pe constatările lui Jantzen și colab. (2, 3, 4), referitoare la metoxi-mercurarea esterilor metilici ai acizilor grași. Căutînd alte posibilități pentru valorificarea metodei metoxi-mercurării, ne-am gîndit la utilizarea farmaceutică a produselor mercurate, cu atît mai mult, cu cît cercetările preliminare au dovedit proprietăți bactericide marcate ale acestora, comparabile cu ale sublimatului, dar s-ar putea conta și pe acțiunea diuretică a produsului.

Lucrarea are scopul de a stabili, dacă uleiurile metoxi-mercurate corespund cerințelor preliminare ale unui produs farmaceutic, în privința purității și stabilității.

Partea experimentală

Pentru metoxi-mercurarea totală a uleiurilor, acestea se dizolvă în cloroform și se tratează cu acetat de mercur în exces, dizolvat într-un amestec de metanol și acid acetic glacial (9:1). Produsele astfel obținute au un conținut de 45—60% Hg legat organic și sînt substanțe semisolide, din care cauză separarea lor de solvenții organici și de excesul de acetat de mercur este dificilă.

Ținînd seamă, că în scopuri terapeutice, nu trebuie să conțăm pe un conținut mai mare de mercur decît 1—5%, am considerat mai corespunzătoare o metoxi-mercurare parțială, în care caz mercurul se leagă în întregime și se obțin produse lichide, ușor de minuit.

Prepararea uleiurilor metoxi-mercurate, cu un conținut de 5% Hg legat organic. 100 ml ulei de ricin se dizolvă în 100 ml cloroform și se tratează cu o cantitate calculată de acetat de mercur (II) dizolvat în metanol, conținînd și 10% acid acetic glacial (130 ml dintr-o soluție de 5%). După 24 ore, soluția se agită de 2 ori, cu cite 1000 ml soluție saturată de bicarbonat de sodiu; se separă partea uleioasă, tulbure, și se diluează cu alcool etilic (cca. 150—200 ml), pînă la limpezirea ei aproape completă. Soluția astfel obținută se diluează cu apă, pînă la separarea uleiului. Operația aceasta se repetă de trei ori. Se obține un lichid cu aspect de emulsie, care este tratat cu 10 g bicarbonat de sodiu și sulfat de sodiu, pînă la limpezire. Soluția se filtrează printr-un tampon de vată, reziduul se spală de 2 ori cu cite 50 ml cloroform și amestecul celor două filtrate se supune unei evaporări în vid, la temperatura de sub 60° C, pînă la eliminarea completă a solvenților organici.

Se obține un produs lichid, cu o densitate mai mare decît a apei, avînd un conținut de cca. 5% mercur legat organic.

Procedul se poate aplica și la metoxi-mercurarea altor uleiuri, întrebuintînd o cantitate mai mare de cloroform la dizolvare.

Studiul stabilității

În cursul evaporării în vid a soluțiilor cu conținut de cloroform și în primele săptămîni ale conservării produselor finale, s-a observat separarea unei cantități mici de mercur metalic, probabil în urma acțiunii substanțelor reductoare naturale, din uleiuri. Produsele decantate de acest depozit de mercur, au fost stabilite, nesuferind schimbare nici după 6 luni de conservare.

După constatările noastre, cel mai stabil este produsul obținut din ulei de ricin; cele obținute din uleiurile semisicative și sicative, sînt mai puțin stabile, mai ales acestea din urmă.

Cercetările asupra stabilității le-am continuat cu studiul uleiurilor metoxi-mercurate de ricin și de floarea-soarelui, conținînd 5% și 1% mercur legat organic.

Influența temperaturii asupra stabilității

Prin încălzirea treptată a produselor menționate, la peste 100° C, după un anumit timp, s-a observat o separare a unei cantități mici de mercur, fiind mai stabile produsele de 1%, care rezistă pînă la temperatura de 150°, respectiv 165° C și astfel, ele pot fi sterilizate, fără descompunere. Rezultatele sînt înscrise în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Influența temperaturii asupra stabilității

Denumirea probei	Temperatura separării mercurului	Durata încălzirii
Ulei de floarea-soarelui 5% Hg	128—130° C	110 minute
Ulei de floarea-soarelui 1% Hg	150—152° C	60 ..
Ulei de ricin 5% Hg	135° C	50 ..
Ulei de ricin 1% Hg	165—169° C	50 ..

Influența agenților chimici asupra stabilității

Am studiat comportarea uleiurilor metoxi-mercurate, față de următoarele medii: apă, alcool etilic, acid clorhidric 0,1 N și hidroxid de sodiu 0,1 N.

La cîte 5 ml de produs am adăugat 95 ml din mediile amintite; probele le-am agitat din cînd în cînd și am controlat periodic apariția ionilor de mercur în soluții, luînd cîte 5 ml din fiecare probă. Controlul l-am efectuat cu sulfură de sodiu, după principiile Farmacopeei Române ed. VIII-a (5), întrebuintînd soluție-etalon de ion mercur, în următoarele diluții: 0,01, 0,005, 0,001 și 0,0005 mg. Hg/100 ml.

Din datele cuprinse în tabelele nr. 2, 3, 4 și 5 reiese că, produsele metoxi-mercurate suferă o descompunere, relativ rapidă, în mediu alcoolic, acid și alcalin, punând în libertate ioni de mercur sau chiar mercur metallic. În schimb, în mediu apos sint mai stabile, mai ales cele obținute din ulei de ricin, la care apariția ionilor de mercur incepe la peste 20, respectiv 46 zile de conservare.

Tabelul nr. 2.
Influența apei asupra stabilității

Denumirea probei	Apariția ionilor de Hg ²⁺ în soluție					Observ.
	1—4 zile	5—7 zile	9—19 zile	20—24 zile	46 zile	
Ulei de ricin 1% Hg	—	—	—	—	+ 0,0005 mg %	
Ulei de ricin 5% Hg	—	—	±	+ 0,0005 mg %	+ 0,001 mg %	
Ulei de floarea- soarelui 1% Hg	—	—	±	±	0,001 mg %	
Ulei de floarea- soarelui 5% Hg	+ 0,001 mg %					După 2 zile separarea mercurului

Tabelul nr. 3.
Influența alcoolului asupra stabilității

Denumirea probei	Apariția ionilor de Hg ²⁺ în soluție			Observ.
	1 zi	2 zile	4 zile	
Ulei de ricin 1% Hg	±	+ 0,0005 mg %	+ 0,001 mg %	
Ulei de ricin 5 % Hg	—	±	+ 0,0005 mg %	La a 4-a zi apare tulburare
Ulei de floarea- soarelui 1% Hg	+ 0,0005 mg %	+	+ 0,001 mg %	
Ulei de floarea- soarelui 5% Hg	—	+	+	La a 4-a zi apare tulburare

Tabelul nr 4

Influența HCl 0.1 N asupra stabilității

Denumirea probei	Apariția ionilor de Hg ²⁺ în soluție			Observ.
	1 zi	2 zile	4 zile	
Ulei de ricin 1% Hg	—	±	+ 0,001 mg %	
Ulei de ricin 5% Hg	—	±	+ 0,005 mg %	
Ulei de floarea- soarelui 1% Hg	+ 0,0005 mg %	+	+ 0,001 mg %	
Ulei de floarea- soarelui 5% Hg	—	±	+ 0,005 mg %	

Tabelul nr. 5

Influența NaOH 0.1 N asupra stabilității

Denumirea probei	Apariția ionilor de Hg ²⁺ în soluție			Observ.
	1 zi	2 zile	4 zile	
Ulei de ricin 1% Hg	±	+ 0,0005 mg %	+ 0,001 mg %	La a 3-a zi apare tulburare
Ulei de ricin 5% Hg	+	+	+	La a 3-a zi apare tulburare
Ulei de floarea- soarelui 1% Hg	+ 0,001 mg %	+	+ 0,005 mg %	După 5 zile separarea mercurului
Ulei de floarea- soarelui 5% Hg	—	—	+	După 2 zile separarea mercurului

Concluzii

Am elaborat o metodă pentru obținerea uleiurilor metoxi-mercurate și am studiat stabilitatea acestora.

Produsele obținute din uleiurile de floarea-soarelui și de ricin, cu un conținut de 5% și 1% mercur, pot fi conservate timp mai îndelungat, fără

să sufere descompunere și pot fi sterilizate, fiind termostabile pînă la temperatura de 128—135, respectiv 150—169° C.

Produsele cu un conținut de 1% mercur legat organic, în mediu acid sau alcalin, cedează ionii de mercur după 12—48 ore; în mediu apos sînt mai stabile, mai ales cel obținut din uleiul de ricin, care nu cedează ionii de mercur nici după 6 săptămîni.

Cercetările vor fi continuate prin studierea proprietăților bactericide și diuretice ale uleiurilor metoxi-mercurate.

Sosit la redacție: 16 decembrie 1968.

Bibliografie

1. MÁRTONFI L. și colab.: Rev. Med. (1965). IX, 3—4, 407;
2. JANTZEN E și colab.: Fette, Seifen. Anstrichmittel (1961). 8, 685;
3. JANTZEN E., ANDREAS H.: Chem. Ber. (1959), 5;
4. JANTZEN E., ANDREAS H.: Chem. Ber. (1961), 3, 628;
5. Farmacopeea Rom. VIII. (1966), 733.