

courts et terminés par une tronçature ou un biseau. Sa saveur est amère. Il devient phosphorescent par la chaleur; au-dessus de 100°, il fond comme de la cire; à 120, il perd toute son eau de cristallisation.

Le sulfate basique de cinchonine est plus soluble que celui de quinine. Il suffit de 54 parties d'eau pour le dissoudre à la température ordinaire; à 15°, il est dissous par 6,5 parties d'alcool à 85°, et par 11 parties d'alcool anhydre; sa solubilité dans l'éther pur est nulle.

Le sulfate neutre de cinchonine est extrêmement soluble, il se présente sous la forme d'octaèdres. Ce sel cristallisé offre la composition suivante :  $C^{10}H^{24}Az^2O^8, H^2S^2O^8 + 2H^2O^2$ .

Ce sel complètement inusité en médecine se dissout en notable proportion dans l'alcool et est insoluble dans l'éther pur.

*Préparation du sulfate de quinine.* La préparation du sulfate de quinine exige une première opération qui consiste à déterminer la richesse en quinine du quinquina que l'on doit employer, car les caractères extérieurs des écorces sont insuffisants pour fixer l'opinion du pharmacien sur leur valeur. Il existe plusieurs méthodes pour arriver à un dosage convenable des quinquinas à quinine; dans toutes, on se propose de rechercher quelle est la proportion d'alcaloïdes contenus dans les écorces, nous allons indiquer les plus usitées.

Un premier moyen d'essai consiste à traiter, par la méthode donnée pour la préparation du sel une partie de l'écorce (2 kilogr.), et à apprécier la quantité de sulfate de quinine pur et cristallisé que l'on peut en tirer. Cette méthode simple et irréprochable est surtout applicable dans les grands laboratoires de l'industrie.

Nous décrivons un autre procédé fort commode dont la première idée appartient à M. Guilliermond. Ce moyen de dosage permet d'agir sur de petites quantités de matière et de terminer l'opération en une journée. 10 grammes de quinquina sont réduits en poudre, puis soigneusement broyés avec 5 grammes de chaux hydratée. On épuise le mélange par déplacement, au moyen de l'alcool à 86°. La liqueur passe presque incolore; on ajoute à celle-ci de l'acide sulfurique dilué, en proportion suffisante pour lui communiquer une réaction *excessivement peu* acide. On évapore la solution au bain-marie; le résidu est repris par un peu d'eau distillée froide, qui sépare la matière grasse; on filtre et l'on met la liqueur dans une éprouvette tubulaire fermant à l'émeri; on l'additionne de son volume de chloroforme et d'une quantité d'ammoniaque telle que le sulfate soit décomposé. On agite; les alcaloïdes sont dissous par

le chloroforme. On prend une pipette étroite dont on tient l'orifice supérieur fermé au moyen du doigt, et on la plonge jusqu'au fond du tube; en ôtant le doigt, le chloroforme monte dans la pipette; et l'on peut ainsi enlever jusqu'à la dernière goutte de la solution chloroformique d'alcaloïdes. Pour plus de sûreté, il convient d'agiter la liqueur avec une nouvelle quantité de chloroforme. On filtre le chloroforme, on l'évapore et l'on sèche le résidu à 100°. Celui-ci est constitué par la réunion des deux alcaloïdes : quinine et cinchonine. Si l'on veut avoir le poids de chacun d'eux, il faut les reprendre par l'éther pur, lequel ne dissout que la quinine<sup>1</sup>.

La préparation du sulfate de quinine est essentiellement industrielle, et les procédés mis en usage pour obtenir cet important produit varient presque autant que le nombre des fabricants. Nous croyons néanmoins utile de décrire avec quelque détail le mode opératoire de Pelletier et Caventou légèrement modifié; pendant longtemps il a été le plus généralement usité.

On broie le quinquina, et on le fait macérer dans de l'eau à laquelle on a ajouté 60 grammes d'acide chlorhydrique par kilogramme d'écorce. Après une macération de douze heures, on porte le mélange à l'ébullition, et l'on entretient celle-ci pendant deux heures, puis on filtre; on fait une seconde décoction, en ajoutant cette fois 30 grammes seulement d'acide, puis une troisième, avec 30 grammes d'acide par kilogramme d'écorce. On soumet enfin le quinquina à une quatrième décoction dans l'eau, et l'on conserve le produit pour servir de véhicule à la première décoction acide d'une autre dose de quinquina. A la suite de ce traitement, le quinquina est rejeté comme complètement épuisé. Dans cette première opération, toute la quinine et la cinchonine entrent en dissolution, à la faveur de l'acide chlorhydrique dont on s'est servi.

On ajoute aux décoctions acides et chaudes de quinquina un petit excès de carbonate de soude, et on laisse déposer. On décante le liquide qui surnage comme inutile, après toutefois s'être assuré que

<sup>1</sup> MM. Guilliermond et Glénard ont proposé une autre méthode de dosage plus expéditive, mais moins exacte; nous nous bornerons à faire connaître les principes de ce nouveau procédé, qui comprend la série des opérations suivantes :

1° Dégager la quinine de ses combinaisons et l'isoler par l'addition au quinquina pulvérisé d'une quantité convenable de chaux hydratée;

2° Traiter par déplacement le mélange de quinquina et de chaux, de façon à dissoudre seulement la quinine libre, au moyen d'un volume déterminé d'éther sulfurique pur;

3° Doser la quinine contenue dans un volume connu de la solution, par une simple opération alcalimétrique.

Les instruments employés pour effectuer avec rapidité et exactitude les mani-



l'ammoniaque n'y fait pas naître un précipité, qui prouverait que la décomposition a été incomplète. Le dépôt est reçu sur une toile,

pulpações nécessités par cette méthode constituent un ensemble d'appareils, que les auteurs ont désigné par le nom de *Quinimètre*. Voici les parties qui le composent :

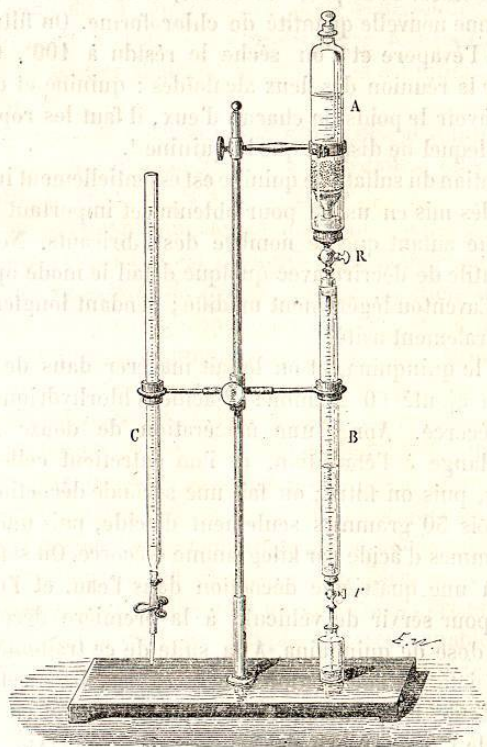


Fig. 70.

a. — *Digester* A, flacon allongé disposé pour la lixiviation par l'éther du mélange de quinquina et de chaux ;

b. — *Collecteur* B, tube gradué destiné à recevoir l'éther chargé de quinine ; R, tube et robinet de communication entre le digester et le collecteur ; r robinet d'écoulement ;

c. — *Burette de Mohr* C, servant au dosage alcalimétrique ; sa capacité est de 10 centimètres cubes, elle porte 100 divisions.

Le tirage se faisait à l'origine au moyen de solutions étendues d'acide sulfurique et d'ammoniaque d'une composition connue. MM. Guilhaumon et Glénard ont récemment substitué à ces liqueurs d'essais des solutions titrées d'acide oxalique et de potasse caustique pure. Ils ont également remplacé, comme indice des saturations, la teinture de bois de Brésil par celle de bois de Sainte-Marthe. Nous répétons que ce procédé ingénieusement combiné n'est pas susceptible d'une grande précision. Les proportions de quinine qu'il fait connaître sont généralement supérieures à la quantité réelle de cet alcaloïde ; résultat que l'on peut attribuer à la présence de la quinidine dans la solution étherée.

et, quand il est bien égoutté, on le soumet à la presse et on le fait sécher à l'étuve.

La liqueur acide contient la quinine, la cinchonine, la matière colorante jaune, le rouge cinchonique, l'acide quinique, et des traces d'acide quinovique, s'il existe dans le quinquina. La soude saturée tous les acides, donne des sels solubles, quinates, quinovates et chlorures de sodium, lesquels restent dans les liqueurs avec une portion de la matière colorante et sont rejetés avec elle.

Le précipité est formé par la quinine et de la cinchonine, par la combinaison d'un excès de rouge cinchonique avec la soude, par de la matière grasse ; le tout est souillé par des matières colorantes, développées en partie par l'action de l'acide chlorhydrique sur les divers principes astringents de l'écorce.

Le précipité séché est pulvérisé, et traité à cinq ou six reprises, à la température du bain-marie, par de l'alcool à 86°. Chaque fois on exprime le marc, et l'on filtre les liqueurs alcooliques ; celles-ci contiennent la quinine et la cinchonine, la matière grasse et les substances colorantes du quinquina.

Les liqueurs alcooliques sont réunies ; on les acidule avec de l'acide sulfurique faible, de manière qu'elles rougissent à peine le papier de tournesol bleu. On les soumet à la distillation, et on laisse refroidir l'appareil : on trouve alors la matière prise en masse cristalline. On met cette masse à égoutter sur une toile, afin de séparer l'eau-mère noire qui la souille ; on lave ensuite avec le dépôt un peu d'eau froide, qui le débarrasse en grande partie de l'eau-mère.

Le sulfate de quinine coloré que l'on obtient est réduit en pâte au moyen de l'eau chaude ; on y mêle du charbon animal pulvérisé, et l'on abandonne cette pâte jusqu'au lendemain afin de permettre au charbon d'exercer son action décolorante.

On prend ensuite cette masse par parties, on la délave dans l'eau, et l'on porte à l'ébullition. La liqueur est ensuite concentrée suffisamment pour laisser déposer des cristaux aussitôt que sa température baisse. On la filtre bouillante, et l'on obtient du sulfate de quinine parfaitement blanc par le refroidissement. Au bout de quarante-huit heures on redresse les terrines afin de faire égoutter le sulfate ; on enlève le sel par blocs au moyen d'une carte de corne, et on le place sur quelques doubles de papier disposés sur une claie. On le porte à l'étuve, et l'on a le soin de le tenir couvert : à défaut de cette précaution, il se colore en jaune sous l'influence de la radiation lumineuse. Il est également indispensable de ne laisser le sulfate de quinine à l'étuve que pendant le temps nécessaire pour le sécher :



plus tard, il perdrait de son poids en s'effleurissant, et au détriment de la richesse apparente du produit.

Les eaux-mères, desquelles le sulfate blanc de quinine s'est déposé, sont précipitées par l'ammoniaque qui sépare toute la quinine et la cinchonine restantes. Ces bases sont dissoutes à chaud dans l'eau acidulée par de l'acide sulfurique; vers la fin de l'opération on ajoute du charbon animal, et, s'il est nécessaire, un peu de craie dans le but de saturer l'excès d'acide. La liqueur convenablement concentrée est filtrée bouillante; et elle fournit de nouveaux cristaux incolores. Les eaux mères de cette opération sont traitées de la même façon, et l'on répète ces traitements jusqu'à ce que l'on ait tout transformé en sulfate cristallisé. Dans cette série d'opérations, on évite avec soin l'évaporation des eaux-mères, car il se produit sous l'influence de la chaleur des produits colorés, lesquels s'attachent au sulfate de quinine et qu'on a la plus grande peine à éliminer.

Après la troisième précipitation, au lieu de dissoudre le précipité au moyen de l'acide sulfurique, on trouve quelquefois avantageux de le traiter par de l'alcool à 64°, qui dissout seulement la quinine. On fait alors cristalliser la cinchonine à part; comme la forme du sulfate de cinchonine est différente de celle du sulfate de quinine, au moment où il cristallise, on le refoule dans le liquide en détachant les cristaux avec une spatule sur les parois de la terrine. Il se dépose alors en poudre, et, en cet état, les fabricants le mêlent trop souvent au sulfate de quinine obtenu.

L'eau-mère noire, qui surnage le sulfate de quinine, après la distillation des liqueurs alcooliques, contient encore des quantités de quinine, et surtout de cinchonine, qu'il ne faut pas négliger d'en extraire. Ces eaux-mères laissent déposer à la longue du sulfate de quinine que l'on purifie par l'expression et le lavage, selon la méthode ordinaire. Mais le sel qui reste en dissolution est beaucoup plus difficile à extraire: on a donné, pour y parvenir, plusieurs procédés dont aucun n'est tout à fait satisfaisant. On perd toujours une partie des alcaloïdes, lesquels se trouvent empâtés au milieu de liqueurs grasses, résineuses et colorantes. En versant un carbonate alcalin dans ces liqueurs, il s'en sépare un dépôt qui, lavé et exposé à une chaleur modérée, forme une masse d'apparence résineuse. Cette matière est basique, c'est elle qui a reçu de Sertürner le nom de quinoïdine; nous avons déjà vu plus haut (*alcaloïdes isomériques de la quinine et de la cinchonine*) que c'est un mélange, en proportions variables, de quininine et de cinchonidine unies à de petites quantités de quinine ou de cinchonine.

Aujourd'hui le procédé de fabrication qui précède a été abandonné par les fabricants de sulfate de quinine. Certains industriels mélangent le quinquina avec la chaux et soumettent le produit à la lixiviation au moyen de l'alcool bouillant; l'alcool évaporé abandonne de la quinine impure unie à des matières grasses et colorantes. Dès le premier traitement avec de l'eau acidulée par l'acide sulfurique, on obtient du sulfate de quinine jaunâtre, que, par une seconde dissolution avec addition d'un peu de charbon animal, l'on amène à un blanc parfait. Du reste, depuis un certain nombre d'années, toutes les méthodes dans lesquelles on employait l'alcool, ont été abandonnées, et ce véhicule d'un prix trop élevé a été remplacé tantôt par les huiles fixes, tantôt par l'essence de térébenthine, et plus récemment par les huiles lourdes résultant de la distillation du goudron ou des pétroles.

*Essai du sulfate de quinine.* Le sulfate de quinine a été souvent l'objet de coupables falsifications; voici divers moyens à l'aide desquels on peut juger de sa pureté.

Ce sel est entièrement soluble dans l'eau acidulée; l'addition des corps gras ou des résines serait décelée par cet essai.

Il se dissout intégralement, au bout d'une heure, dans 60 parties d'alcool à 60° degrés. On reconnaît par ce moyen les mélanges de gomme, de fécule, de cinchonine et de sulfates alcalins effleuris.

On ajoute de l'eau de baryte au sulfate de quinine dissous, et après avoir filtré, on sépare l'excès de baryte par l'acide sulfurique. Dans le cas où le sel est additionné de mannite ou de sucre, la liqueur évaporée donne de la mannite cristallisée par sa concentration, ou se caramélise si le sulfate a été mêlé de sucre.

L'acide sulfurique colore en noir le sulfate de quinine falsifié à l'aide du sucre de canne, et en rouge celui qui renferme de la salicine.

Le sulfate de quinine du commerce peut contenir naturellement, et sans qu'il y ait fraude, 5 1/2 pour 100 de sulfate de cinchonine; mais les fabricants en augmentent souvent la proportion. Pour reconnaître cette addition frauduleuse, on prend un tube de verre fermé par un bout, on y introduit 1 gramme de sulfate de quinine, puis 10 centimètres cubes d'éther sulfurique alcoolisé à 0,740, et ensuite 2 centimètres cubes d'ammoniaque; et l'on agite vivement. En opérant sur du sulfate de quinine absolument privé de cinchonine, on obtient seulement deux couches de liquide incolores, transparentes et superposées. S'il y a de la cinchonine, celle-ci surnage la couche aqueuse ammoniacale, où la quantité tolérée ne doit former qu'une couche chatoyante mince. On apprécierait sa pro-



portion avec une exactitude suffisante, en faisant deux opérations : l'une avec l'éther, qui donne la quinine seule par évaporation ; l'autre avec le chloroforme, qui laisse, dans les mêmes circonstances, pour résidu la cinchonine et la quinine. La différence entre les poids du second et du premier produit indique la proportion de cinchonine.

S'il y a de la quinidine, elle reste indissoute comme la cinchonine, avec les proportions d'éther indiquées, mais elle se dissout, si l'on augmente la quantité d'éther. On peut également opérer de la manière suivante : on dissout 1 gramme de sulfate de quinine dans 50 grammes d'eau bouillante ; on ajoute un excès d'oxalate d'ammoniaque, et l'on filtre. La liqueur est très-peu amère et se trouble à peine par l'ammoniaque, s'il n'y a pas de quinidine. Dans le cas contraire, la liqueur est amère, et l'ammoniaque la précipite abondamment.

La différence des deux résultats provient de ce que l'oxalate de quinidine est soluble dans l'eau, et de ce que l'oxalate de quinine y est presque insoluble. (Bussy et Guibourt.)

Du reste, dans le premier mode d'essai, la quinidine peut être distinguée de la cinchonine au moyen de la différence d'action de l'eau chlorée et de l'ammoniaque sur la substance insoluble dans l'éther.

On a remarqué que, dans certaines circonstances, le mélange de sel quinique, d'ammoniaque et d'éther, au lieu de se séparer en couches de densités différentes, se prend en une sorte de masse homogène, d'apparence gélatineuse. Ce phénomène est attribué par quelques personnes à la pureté plus ou moins grande de l'éther employé à l'essai ; bien que cette réaction soit encore obscure, il importe de la signaler, car elle peut être un embarras sérieux dans un cas d'expertise.

#### QUININE BRUTE.

*Quinine brute.* On traite successivement le quinquina calisaya par les proportions d'acide chlorhydrique, de carbonate de soude et d'alcool, indiquées pour la préparation du sulfate de quinine. Mais, au lieu d'aciduler la liqueur alcoolique par l'acide sulfurique, on la distille immédiatement. Le produit de l'évaporation de ce liquide alcoolique constitue la matière, que l'on désigne sous le nom de *Quinine brute*. Cette substance se présente sous l'aspect d'une masse plastique de consistance ferme, laquelle est formée par un mélange de quinine, de cinchonine, de matière grasse et de principes colorants

Le Codex n'a pas donné la formule de cette préparation.

Henry et Delondre ont proposé de donner le nom très-impropre de *Quinium* à un mélange extractif complexe préparé dans le double but d'obtenir un fébrifuge plus économique que les sels d'alcaloïdes et d'utiliser au point de vue médical des quinquinas trop pauvres pour être exploités dans la fabrication du sulfate de quinine. Afin de préparer ce médicament, on analyse les quinquinas que l'on a à sa disposition, et on les associe ensuite dans un rapport tel, que le sulfate de quinine et le sulfate de cinchonine qu'on en tirerait se trouvent dans le rapport de 2 du premier, et de 1 du second. C'est la proportion dans laquelle les alcaloïdes existent dans le quinquina rouge de l'Équateur, très-estimé comme fébrifuge. — Soit, par exemple, du quinquina rouge orangé de Mutis fournissant par kilogramme 15 grammes de sulfate de quinine et 6 grammes de sulfate de cinchonine, et du quinquina Maracaïbo renfermant 2 grammes du premier sulfate et 6 grammes du second. On les réunit dans la proportion de 6 kilogrammes de quinquina orangé pour 1 kilogramme de quinquina Maracaïbo. On les réduit en poudre, on les mélange intimement avec la moitié de leur poids de chaux hydratée, et on les lessive avec de l'alcool à 90° bouillant, jusqu'à épuisement complet des écorces. On distille ensuite l'alcool, et l'on termine la dessiccation du résidu solide à l'étuve. Cet extrait alcoolique, obtenu au moyen de la chaux, contient, suivant les auteurs, le tiers de son poids des alcaloïdes supposés à l'état de sulfates.

Cette préparation est quelquefois administrée comme fébrifuge sous la forme de pilules et comme prophylactique. Delondre a proposé un *Vin de Quinium* que l'on obtient de la façon suivante : Dissolvez *quinium*, 4<sup>gr</sup>,50 dans 60 grammes d'alcool à 90° ; mélangez la teinture de quinium à 1 litre de vin blanc généreux, et filtrez. L'usage de ces préparations ne s'est pas généralisé.

#### DES DIVERS SELS A BASE DE QUININE.

Les formulaires et les traités de matière médicale font mention d'un grand nombre de sels de quinine, lesquels pour la plupart sont d'une complète inutilité, et ne remplissent aucune indication à laquelle ne puisse satisfaire le sulfate de quinine. Quelques-uns de ces composés étant néanmoins prescrits par certains médecins, nous indiquerons succinctement leurs principales propriétés et les moyens de les préparer.

*Chlorhydrate de quinine* (*hydrochlorate de quinine*). Le sel dont on



a proposé l'usage en thérapeutique est le chlorhydrate basique, dont la formule est  $Q, HCl + 5aq$ , il cristallise en aiguilles nacrées, et est plus soluble dans l'eau que le sulfate correspondant.

Pour l'obtenir, on fait dissoudre 100 parties de sulfate de quinine dans environ 3 à 400 p. d'eau distillée bouillante, et l'on ajoute à la liqueur 50 grammes de chlorure de baryum cristallisé. On filtre la solution afin de séparer le sulfate de baryte formé, et on l'évapore jusqu'à ce qu'il apparaisse quelques centres cristallins à la surface du liquide. Abandonné dans un lieu frais, le vase qui contient la liqueur se tapisse de nombreux cristaux; on décante les eaux-mères, on les décolore au moyen du charbon animal lavé, et l'on obtient, par leur évaporation, de nouveaux cristaux incolores.

Lorsqu'on prépare le chlorhydrate de quinine par l'action directe de l'acide, il présente constamment une légère teinte verdâtre. Pour être certain qu'il ne reste pas de chlorure de baryum dans les liqueurs, on constate que celles-ci ne précipitent ni par l'acide sulfurique, ni par les sulfates.

*Azotate de quinine.*  $Q, HAzO^6$ . On le prépare de même que le chlorhydrate en remplaçant le chlorure de baryum par l'azotate de baryte.

*Phosphate de quinine.*  $2Q, H^2PhO^8 + 4aq$  (?). Il perd 7,85 d'eau par la dessiccation à  $+120^\circ$ . Ce sel s'obtient sous la forme d'aiguilles cristallines, par l'action directe de l'acide phosphorique sur la quinine; la production du sel est favorisée par une légère élévation de la température.

*Arsénite de quinine.* L'arsénite de quinine est un sel blanc, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool; la composition de ce sel mériterait d'être déterminée exactement. Pour le préparer, Soubeiran prescrit la méthode suivante: Pr.: sulfate de quinine, 100; acide arsénieux porphyrisé, 14; alcool à  $85^\circ$ , 600. — On dissout le sulfate de quinine dans l'eau à la faveur d'une petite quantité d'acide sulfurique étendu; on précipite l'alcaloïde par l'ammoniaque. On le reçoit sur un linge, on le lave à l'aide d'un peu d'eau, on l'exprime et on l'introduit dans un matras avec l'alcool et l'acide arsénieux; on fait digérer jusqu'à dissolution, on filtre et l'on évapore à l'étuve sur des assiettes.

L'emploi de l'*Arséniate de quinine* et de l'*Antimoniate de quinine* a été également préconisé.

*Ferrocyanate de quinine, Cyanoferrate.* Le ferrocyanate de quinine est un sel jaune, cristallisé en petites masses aiguillées; il est insoluble ou à peine soluble dans l'eau, très-soluble dans l'alcool; sa saveur est amère. Ce sel s'effleurit à l'air. La composition du ferro-

cyanate de quinine peut être exprimée par la formule suivante:  $Q, 4CyH, 2CyFe + 4aq$ . (Gerhardt.) Il a été quelquefois employé comme fébrifuge de préférence au sulfate de quinine, dans le traitement des fièvres intermittentes accompagnées d'un état inflammatoire. Pour l'obtenir, on opère de la manière suivante:

Pr.: Sulfate de quinine. . . . . 4  
Ferrocyane de potassium. . . . . 1

On divise le sulfate de quinine dans une quantité d'eau suffisante pour faire une bouillie très-claire, puis on l'introduit dans une fiole à médecine. A ce mélange, on ajoute le ferrocyanure de potassium dissous dans une petite quantité d'eau, on fait bouillir la liqueur pendant quelques instants, et on laisse refroidir. Il se sépare bientôt une matière d'apparence résineuse, qui devient sèche en refroidissant: c'est le ferrocyanate de quinine. En concentrant les liqueurs, il se dépose une nouvelle quantité de cette combinaison. Ce sel est purifié par un ou deux lavages à l'eau chaude séchée, et enfin pulvérisé. Ce procédé est, à quelques modifications près, celui du professeur Bertozzi de Crémone; il est préférable à tous les autres moyens qui ont été proposés.

Pour obtenir le sel cristallisé, il faut le dissoudre dans l'alcool, et soumettre la dissolution à l'évaporation spontanée; deux produits sont ainsi recueillis: du ferrocyanate de quinine cristallisé et une masse d'apparence résineuse, laquelle, redissoute dans l'alcool, se partage également en sel cristallisé et en composé amorphe. Par des cristallisations des résidus ainsi répétées, on finit par obtenir presque tout le sel à l'état de cristaux.

*Acétate de quinine.* L'acétate de quinine cristallise, avec la plus grande facilité, en longues aiguilles soyeuses et nacrées.

Pour le préparer, on réduit la quinine en poudre; on la délaye dans l'eau, on élève la température et l'on ajoute assez d'acide acétique pour dissoudre la quinine, tout en ne laissant à la liqueur qu'une réaction faiblement acide; on filtre bouillant et l'on fait cristalliser.

Ce sel se dissout très-peu dans l'eau froide, tandis que sa solubilité dans l'eau bouillante est considérable.

*Lactate de quinine.* Ce sel s'obtient par l'action directe de l'acide lactique sur la quinine. Il est très-soluble dans l'eau, et se sépare de la dissolution aqueuse saturée à chaud, sous la forme d'aiguilles prismatiques ressemblant beaucoup au sulfate de quinine.

*Tartrate et citrate de quinine.* Ce sont des sels presque insolubles



que l'on prépare au moyen de la double décomposition du sulfate de quinine par le citrate ou le tartrate de soude.

*Tannate de quinine.* Le tannate de quinine se présente sous la forme d'une poudre amorphe, offrant une coloration blanc jaunâtre ; ce sel est peu soluble dans l'eau, très-soluble dans l'alcool, il est presque complètement privé d'amertume.

On l'obtient en versant une solution aqueuse de tannin dans une dissolution d'acétate de quinine, jusqu'à ce qu'il cesse de se produire un précipité. On lave le dépôt formé par le tannate de quinine, et on le fait sécher à l'air libre.

*Valérianate de quinine.* Le valérianate de quinine a été étudié par le prince de Canino, et préconisé par lui comme agent thérapeutique supérieur au sulfate de quinine.

Ce sel cristallise en octaèdres, ou en prismes hexagonaux formant souvent des masses soyeuses. Sa saveur est franchement amère ; il a une odeur faible d'acide valérianique. Le valérianate de quinine est soluble dans 110 parties d'eau froide et dans 40 parties d'eau bouillante, l'alcool le dissout abondamment, l'éther en prend à peine. Soumis à une température de 90°, il perd un équivalent d'eau, et fond en une masse d'aspect vitreux que l'eau dissout à peine ; la même transformation a lieu par l'action prolongée de l'eau bouillante sur un excès de valérianate.

Pour le préparer, on verse un léger excès d'acide valérianique dans une solution alcoolique et concentrée de quinine. On ajoute à la solution deux fois son volume d'eau, et l'on évapore lentement dans une étuve dont la température ne dépasse pas 50°. Le valérianate cristallise facilement ainsi jusqu'à ce que toute l'eau soit volatilisée.

#### PROPRIÉTÉS MÉDICINALES DES SELS DE QUININE.

L'histoire médicale des sels de quinine a été tracée avec talent par M. Briquet dans son *Traité thérapeutique du quinquina*. Nous présenterons les propositions principales de ce travail dans un très-court résumé.

La quinine, les sels de quinine et le quinquina administrés à des doses qui ne dépassent pas la quantité correspondante à 30 centigr. de sulfate de quinine, activent la circulation et la respiration. A des doses plus fortes, 60 centigr. et plus, en quelques heures, des phénomènes physiologiques tout différents se manifestent. Les fonctions du système nerveux central, d'abord excitées, subissent bientôt une dépression générale. La congestion des vaisseaux du cer-

veau détermine de la céphalalgie, des bourdonnements d'oreille, une sensibilité extrême de la vision, des vertiges, des frémissements dans les membres. Lorsque la dose de sulfate de quinine est très-forte (1 à plusieurs grammes), ces accidents peuvent aller jusqu'aux convulsions, au délire et amener la mort. Par une sage réglementation des doses, le médecin maintient aisément les phénomènes dans des limites assez étroites pour éviter tout danger.

A la période d'excitation, succèdent des symptômes de dépression : dureté de l'ouïe, troubles de la vue, disposition à l'immobilité, ralentissement des mouvements du cœur, diminution de la pression des artères. Les symptômes de la seconde période sont plus persistants que ceux de la première.

Dans le traitement des états pathologiques qui exigent l'emploi du sulfate de quinine à haute dose, ces divers phénomènes doivent être obtenus ; l'intensité de leurs manifestations guide le médecin et lui permet de régler l'administration de la quinine.

A ces effets généraux, se joint une action locale sur le tube digestif. L'estomac subit une excitation qui peut aller jusqu'à la phlegmasie, si l'organe est déjà malade ou si l'administration du sulfate de quinine est longtemps continuée ; les intestins éprouvent des influences semblables. Le sulfate de quinine appliqué sur le derme dénudé détermine des douleurs très-vives qui s'opposent à son emploi par la méthode endermique.

Les alcaloïdes du quinquina pris à l'état salin sont absorbés très-peu de temps après leur ingestion ; leur absorption est d'autant plus rapide que la dose est plus forte et le sel plus soluble. (Briquet) Mais leur séjour dans l'économie est de courte durée ; bientôt on commence à constater leur présence dans l'urine, et au bout de trois jours au plus, avec des doses très-fortes, ils cessent de s'y manifester.

Le procédé usuel mis en usage pour déceler le passage des alcaloïdes dans l'urine est fondé sur la propriété que possède l'iode de former avec la quinine un composé presque insoluble. On ajoute à l'urine quelques gouttes d'une solution faite avec iode, 2 ; iodure, 8 ; eau, 250. (Bouchardat.) Il se produit un précipité orangé qui accuse la présence de l'alcaloïde, et qui est encore visible dans une urine qui en contient un cinquante-millième. Nous avons souvent exprimé le regret que la présence des alcaloïdes du quinquina dans les liquides de l'économie n'ait pas été l'objet de déterminations plus directes. Il serait certainement nécessaire, pour fixer l'opinion des physiologistes et des médecins sur cet important sujet, de dé-



montrer que, les alcaloïdes (quinine ou cinchonine) sont éliminés en nature par le rein, et que dans le précipité, obtenu par le réactif de M. Bouchardat et si souvent utilisé par M. Briquet, il ne se trouve ni des alcaloïdes isomériques provenant d'une transformation accomplie dans les liquides de l'économie, ni peut-être des alcaloïdes nouveaux. C'est un sujet délicat, mais qui mériterait certainement d'être traité par un opérateur au courant des méthodes analytiques de la chimie moderne. (J. R.)

Le sulfate de quinidine donne sensiblement lieu aux mêmes phénomènes physiologiques que le sulfate de quinine. (Pereira, Rampon, Howard.) Le sulfate de cinchonine exerce sur l'économie une influence analogue, mais, pour la porter au même degré d'intensité, il faut augmenter notablement la dose de ce sel. (Briquet.)

Le sulfate de quinine, à la dose de 25 à 40 centigr., suffit pour couper un accès fébrifuge, lorsqu'il est administré à des sujets atteints de fièvres intermittentes bénignes; dans les fièvres pernicieuses des climats chauds et marécageux, il faut élever la dose à 1, 2 et 3 grammes. On se sert également du sulfate de quinine dans le traitement d'un grand nombre d'affections qui offrent le type intermittent. On l'administre dans les fièvres typhoïdes, quand il y a des accidents cérébraux, contre le rhumatisme articulaire, la goutte, les névroses. On l'a proposé comme vermifuge pour détruire l'ascaride lombricoïde, l'oxyure vermiculaire et même le tænia.

Le moyen le plus sûr d'administrer le sulfate de quinine est de l'ingérer en solution à l'état de sulfate neutre (*bisulfate, sulfate acide* de quelques auteurs): on fait entrer le sel ordinaire (*sulfate basique*) dans une potion, à laquelle on ajoute quelques gouttes d'eau de Rabel ou d'acide sulfurique dilué, afin d'obtenir le sulfate neutre soluble.

Dans les fièvres intermittentes ordinaires, on prescrit 25 à 45 centigr. de sulfate de quinine, et on les fait prendre en cinq fois toutes les heures, dans le temps de l'apyrexie, de manière à laisser quinze heures d'intervalle entre la dernière prise et le nouvel accès. Après que la fièvre est coupée, on administre encore le sulfate de quinine tous les deux jours, en diminuant graduellement la dose. Cette ingestion doit être continuée tant que le malade conserve un teint pâle ou que la rate n'a pas diminué de volume. On suivra la formule suivante :

Pr.: Sulfate basique de quinine. . . . .	25 à 40 cent.
Alcool sulfurique. . . . .	5 à 10 gouttes
Eau. . . . .	70 gr.
Sirop de grosseille ou autre. . . . .	30

On peut remplacer l'alcool sulfurique par l'acide dilué du Codex (acide ordinaire 1 + eau, 9) dont on verse, goutte à goutte et en agitant, la proportion strictement nécessaire pour dissoudre le sulfate de quinine.

On a conseillé l'opium ou le chlorhydrate de morphine comme adjuvant du sulfate de quinine. L'emploi des opiacés à petite dose amène la tolérance gastrique, augmente la sédation produite par la quinine et diminue considérablement les phénomènes d'excitation.

On administre souvent le sulfate de quinine en suspension dans l'eau, ou entre deux lames humectées de pain azyme; on évite ainsi au malade, en partie ou en totalité, la saveur amère du sel, mais l'action de celui-ci est plus lente à se développer et semble moins énergique; dans ce cas il faut, suivant quelques praticiens, augmenter notablement les doses. Lorsque l'on emploie le sulfate basique, il est utile de faire boire immédiatement après l'ingestion un verre de limonade sulfurique.

On a proposé encore de délayer le sulfate de quinine dans une infusion de café, laquelle masque l'amertume du sel; une partie de la quinine est précipitée à l'état de tannate et l'action du médicament est ralentie sinon diminuée. Cependant on peut user de ce moyen dans le cas où l'on a affaire à des fièvres sans gravité, ou pour faciliter l'administration du sel quinique chez les jeunes enfants.

Souvent le sulfate de quinine est donné sous la forme de pilules; le médecin se propose d'éviter ainsi au malade la saveur désagréable de ce sel. Il arrive quelquefois que ces pilules (elles sont ordinairement argentées) se dissolvent mal; c'est donc une forme pharmaceutique infidèle à laquelle il est prudent de renoncer, surtout pour les fièvres graves. Si l'on adoptait l'état pilulaire, il serait bon de recourir au sulfate neutre cristallisé dont la solubilité est, nous l'avons dit, beaucoup plus grande que celle du sulfate basique: cette proposition énoncée par M. Mialhe nous semble mériter l'attention des praticiens.

Quand il existe une affection stomacale, et lorsque les malades se refusent absolument à ingérer le sulfate de quinine, ce sel est donné sous forme de lavement; dans ce cas il est nécessaire de le dissoudre à l'aide de quelques gouttes d'acide sulfurique dilué, ou d'eau de Rabel. L'absorption par le rectum est plus prompte que par l'estomac, mais les effets sont d'une moindre durée; le sulfate administré par cette voie séjourne à peine quelques heures dans l'économie; aussi doit-on le faire prendre dans un moment rapproché de l'accès et répéter la dose plusieurs fois par jour.

Tous les sels de quinine exercent la même action que le sulfate,



et l'on a rarement une raison sérieuse pour remplacer celui-ci par l'un de ces composés. Ceux qui sont solubles, chlorhydrate, azotate, acétate, lactate, n'ont aucun avantage sur le sulfate neutre. Quant à ceux qui sont peu solubles, l'atténuation de leurs effets tient à ce qu'ils se dissolvent avec plus de lenteur et qu'ils sont moins actifs que le sel de Pelletier et Caventou. Quelques auteurs prétendent que le valérianate de quinine est préférable à tous les autres sels, quand il s'agit de combattre les accidents nerveux à forme périodique, mais le sulfate de quinine seul les guérit bien. (Briquet.) Quant à l'arsénite et à l'arséniate, leur introduction dans la matière médicale n'est nullement rationnelle; la dose à laquelle on a conseillé de les administrer est telle que la quantité de quinine combinée aux acides de l'arsenic est trop faible pour exercer une influence thérapeutique sur laquelle il soit permis de compter.

Si l'on croyait devoir employer un sel de quinine autre que le sulfate, il faudrait tenir compte de son amertume, de sa solubilité, et enfin de la proportion de quinine qu'il renferme; pour ce dernier point de vue, Soubeiran a établi les rapports suivants.

100 parties de sulfate neutre de quinine équivalent à :

Phosphate de quinine. . . . .	86,5
Quinine hydratée. . . . .	86,7
Acétate de quinine. . . . .	87,6
Chlorhydrate. . . . .	88,6
Citrate. . . . .	88,6
Arsénite. . . . .	89,8
Ferrocyanate. . . . .	90
Arséniate. . . . .	91,6
Lactate. . . . .	95
Valérianate. . . . .	101
Tannate. . . . .	170

La quinine brute dont nous avons donné plus haut le mode de préparation, a une valeur un peu moindre que la quinine pure obtenue par la précipitation du sulfate au moyen de l'ammoniaque. (*Codex* 1866.) Toutes deux sont néanmoins des préparations commodes pour la médecine des enfants; dépourvues presque complètement de saveur, elles peuvent être prises à l'état de poudre grossière dans de la bouillie ou des confitures. Du reste, leur absorption est lente, comme celle de toutes les combinaisons insolubles.

*Sulfate de cinchonine.* Dans la fabrication du sulfate de quinine, il se produit constamment du sulfate de cinchonine dont une faible proportion, nous l'avons vu plus haut demeure toujours mélangée au sel quinique. Aujourd'hui que l'on traite des écorces plus pauvres en quinine, mais plus riches en cinchonine que le quinquina calisaya,

beaucoup de sulfate de cinchonine se forme et reste sans emploi. Il y aurait un intérêt économique véritable à ce que la valeur thérapeutique du sulfate de cinchonine fût établie d'une manière incontestable. Ce sel est fébrifuge; il n'y a guère lieu d'en douter, si l'on admet avec plusieurs autres que pendant cent cinquante ans, les écorces riches en cinchonine ont établi en Europe la réputation du quinquina; cet argument ne nous paraît pas appuyé sur des preuves bien sérieuses. En considérant comme fébrifuge le sulfate de cinchonine, doit-on admettre que ce composé l'est au même degré que le sel de quinine correspondant? Certains médecins l'affirment. M. Briquet, dont le nom fait autorité en cette matière, est d'avis que son action est seulement un peu plus faible que celle du sulfate de quinine et qu'il convient d'en augmenter la dose d'un tiers. M. Vahu, qui a pratiqué en Afrique, le considère comme l'équivalent du sulfate de quinine; mais il résulte des observations prises à l'instigation de Soubeiran par M. Laveran, médecin à l'hôpital militaire de Blidah, que dans les fièvres intenses et pernicieuses il est inférieur au sulfate de quinine. De ces faits Soubeiran conclut que l'on peut substituer le sulfate de cinchonine au sulfate de quinine, en élevant un peu la dose pour tous les cas ordinaires; mais que dans les fièvres pernicieuses il faut absolument recourir au sulfate de quinine. Tel est également l'avis de MM. Bouchardat et Delondre; ces savants ont observé que le sulfate de cinchonine ne cause pas les bourdonnements d'oreille et les troubles de la vision aussi facilement que le sel de quinine. Toutefois, ils ont noté que le sulfate de cinchonine produit de la céphalalgie et des douleurs précordiales, qu'il amène des soubresauts et un affaiblissement général du système moteur. Malgré des tentatives souvent renouvelées pour faire entrer ce sel dans la thérapeutique, on peut dire que jusqu'ici il est resté sans application. M. Briquet (communication verbale) possède par devers lui des observations qui démontrent, dit-il, que le sulfate de cinchonine justifie d'une façon complète l'opinion qu'il a émise sur sa haute valeur. Espérons que ces faits entraîneront la conviction des praticiens et surmonteront les préventions qui n'ont pas cessé de planer touchant son efficacité. Une vaste enquête commencée en Angleterre ne peut tarder à fixer l'opinion du monde médical sur ce sujet encore litigieux.

#### PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES DU QUINQUINA.

Les alcaloïdes du quinquina semblent exister dans l'écorce sous divers états de combinaison qu'il est important de connaître, et ils